

Aus der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe
der Medizinischen Fakultät Charité
der Humboldt-Universität zu Berlin
Campus Virchow-Klinikum

DISSERTATION

Granulosazelltumoren des Ovars Klinik - Therapie - Prognose

Zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr.med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät Charité
der Humboldt-Universität zu Berlin

Von
Frank S. Drescher
aus Wittmund

Dekan: Prof. Dr. med. Joachim W. Dudenhausen

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. W. Lichtenegger
2. Prof. Dr. med. F. Jänicke
3. Dozent Dr. med. D. Elling

Datum der Promotion: 04.04.2003

Ich widme diese Arbeit meinen Eltern und meinem Bruder

Abstract

Wir erhoben Daten von 65 Patientinnen, die zwischen 1968 und 2000 erstmalig an einem Granulosazelltumor des Ovars erkrankten. Das mediane Follow-up betrug 75 Monate (6-315) Monate. Zur statistischen Auswertung verwendeten wir die Kaplan-Meier Methode um Überlebensraten zu bestimmen. Sie lagen nach zehn Jahren bei 87% im Stadium I, 75% im Stadium II, 20% im Stadium III und 0% im Stadium IV (FIGO). Die Gesamtüberlebensrate beträgt 76% nach zehn Jahren. Das Tumorstadium, ein postoperativer Residualtumor und der Mitoseindex stellten sich in unserer Studie als wichtigste prognostische Faktoren dar ($p < 0,001$). Tumorgröße und Alter waren in nicht mit einem signifikanten Effekt auf das Überleben verbunden. Die komplette Tumorentfernung wurde bei alle Patientinnen angestrebt, im fortgeschrittenen Stadium wurde auch bestrahlt oder mit Chemotherapie behandelt. 19 Patientinnen erlitten ein Rezidiv, bis zu 18 Jahre nach Erstdiagnose. Die Zehnjahres-Rezidivrate lag bei 43%. Mit wiederholten Debulking-Operationen konnten ein mittel- bis langfristiges Überleben erreicht werden. Prognostische Faktoren, tumorbiologische Eigenschaften und Therapiemöglichkeiten müssen in weiteren prospektiven Studien untersucht werden.

Schlagwörter: Granulosazelltumor, Überlebensraten, Prognose, Ovar

Abstract

In a multi-institutional study we analyzed 65 patients who were initially treated for a granulosa cell tumor of the ovary between 1968 and 2000. Median follow-up was 75 months (6-315). We applied the Kaplan-Meier method to estimate survival rates. Survival after ten years was 87% for stage I, 75% for Stage II, 20% for stage III and 0% for stage IV tumor disease. Overall survival was 76% after ten years. Mitotic rate, staging and residual tumor disease were associated with a poor prognosis in our study ($p < 0,001$). Age and rupture of the tumor could not be confirmed as prognostic factors after statistical analysis. Complete tumor removal was attempted in all cases, adjuvant radiotherapy or chemotherapy was commonly used in advanced stages. Recurrency appeared in 19 patients up to 18 years after initial diagnosis. Estimated recurrency rate was 43%. Patients with recurrent disease benefited from repeated debulking procedures. Prognostic factors, biological markers and adjuvant treatment options need to be investigated in prospective studies.

Keywords: granulosa cell tumor, survival analysis, prognosis, ovary

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG.....	1
1.1	BEGRIFFSBESTIMMUNG.....	1
1.1.1	Embryologie.....	1
1.1.2	Granulosazelltumoren.....	2
1.1.3	Thekazellen.....	2
1.2	EPIDEMIOLOGIE.....	2
1.3	KLINIK.....	2
1.3.1	Juvenile Form.....	3
1.3.2	Tumorstadium und Prognose.....	3
1.4	THERAPIE.....	4
1.4.1	Chemotherapie.....	4
1.4.2	Radiotherapie.....	5
1.4.3	Hormontherapie.....	5
1.5	REZIDIV.....	5
1.6	TUMORMARKER.....	6
1.7	PROBLEMSTELLUNG.....	6
1.8	ZIELSETZUNG.....	7
2	METHODIK.....	8
2.1	PATIENTENKOLLEKTIV.....	8
2.2	DATENERHEBUNG UND AUSWERTUNGSKRITERIEN.....	8
2.3	KLINISCHE NACHBEOBACHTUNG.....	9
2.4	STATISTISCHE AUSWERTUNG.....	9
2.5	LITERATURRECHERCHE.....	11
3	ERGEBNISSE.....	12
3.1	ALTER DER DATEN.....	12
3.2	ALTERSSTRUKTUR.....	12
3.3	GEWICHT UND GRÖÖE.....	13
3.4	REPRODUKTIVER UND MENOPAUSALER STATUS.....	13
3.5	SYMPTOME UND ANAMNESEDAUER.....	15
3.5.1	Endokrinologische Symptome.....	16
3.5.2	Abdominelle Symptome.....	17
3.5.3	Andere Symptome.....	17
3.5.4	Anamnesedauer.....	17
3.5.5	Symptomatik und Tumorgröße.....	19
3.5.6	Palpationsbefund.....	19
3.5.7	Sonographie.....	20
3.6	TUMORSTADIUM UND LOKALISATION.....	21
3.6.1	Lokalisation.....	23
3.6.2	Tumorgröße in Abhängigkeit vom Stadium.....	24
3.7	OPERATIVE THERAPIE.....	24
3.7.1	Operative Therapie im Stadium I.....	24
3.7.2	Erhaltung der Fertilität.....	25
3.7.3	Behandlung in den fortgeschrittenen Stadien II-IV.....	25
3.7.4	Omentektomie.....	27
3.7.5	Lymphknotenstatus.....	27
3.7.6	Appendektomie.....	27
3.7.7	Makropathologie und Tumorrupur.....	28
3.8	ZYTOSTATISCHE CHEMOTHERAPIE.....	29
3.8.1	Chemotherapie bei Ersterkrankung.....	29
3.8.2	Chemotherapie im Stadium I.....	31
3.8.3	Chemotherapie im fortgeschrittenen Stadium und in der Rezidivsituation.....	32
3.9	STRAHLENTHERAPIE.....	35
3.10	ANDERE THERAPIEN.....	35

3.11	REZIDIV	35
3.11.1	Überleben nach Rezidiv	38
3.11.2	Lokalisation von Rezidiven	39
3.12	ALLGEMEINE DATEN ZUR PATHOLOGIE	40
3.12.1	Tumorgröße	40
3.12.2	Mitoserate	41
3.12.3	Tumorgröße und Mitoserate	42
3.12.4	Überlebenszeit und Mitoserate	42
3.12.5	Östrogenbedingte Veränderungen am Endometrium	43
3.13	TUMORMARKER UND HORMONSTATUS	43
3.14	ÜBERLEBENSZEITEN	44
3.14.1	Alter und Überleben	44
3.14.2	Überlebenszeit und Tumorstadium	45
3.14.3	Überlebenszeit und Tumorrest	46
3.14.4	Prognosefaktoren	47
4	DISKUSSION	49
4.1	EINLEITUNG	49
4.2	LITERATURRECHERCHE	49
4.3	EPIDEMIOLOGISCHE DATEN.....	50
4.4	ERSTSYMPTOMATIK	50
4.4.1	Endokrinologische Symptomatik.....	51
4.4.2	Abdominelle Symptomatik	51
4.4.3	Juveniler Granulosazelltumor und Pädiatrische Fälle	52
4.4.4	Hormonaktivität und Tumorgröße	53
4.5	DIAGNOSTIK	53
4.5.1	Zeitpunkt der Diagnosestellung	53
4.5.2	Manueller und sonographischer Untersuchungsbefund	54
4.6	THERAPIE	54
4.6.1	Operative Therapie	54
4.6.2	Operative Therapie im Stadium I	54
4.6.3	Operation im fortgeschrittenen Stadium und bei Rezidiv	57
4.6.4	Chemotherapie	57
4.6.5	Adjuvante Chemotherapie im Stadium I	58
4.6.6	Chemotherapie im fortgeschrittenen Stadium und in der Rezidivsituation.....	58
4.6.7	Radiotherapie.....	61
4.7	REZIDIVE	63
4.7.1	Rezidivrate	64
4.7.2	Nachsorge.....	65
4.8	ÜBERLEBENSRATE UND PROGNOSE	65
4.9	LOKALISATION UND WACHSTUMSVERHALTEN	66
4.10	TUMORMARKER UND INHIBIN	67
4.11	SCHLUSSFOLGERUNGEN.....	67
5	ZUSAMMENFASSUNG	69
6	ANHANG.....	71
6.1	LITERATURVERZEICHNIS	71
6.2	CURRICULUM VITAE.....	77
6.3	DANKSAGUNG	79
6.4	ERKLÄRUNG AN EIDES STATT.....	80

1 Einleitung

1.1 Begriffsbestimmung

Bereits 1859 wurden Granulosazelltumoren das erste Mal in einer Niederschrift von Rokitansky erwähnt (88). Seitdem sind die Ätiologie und Therapie Gegenstand von klinischen und wissenschaftlichen Arbeiten. Granulosazelltumoren sind seltene Tumoren des Ovars, die der Gruppe der Keimstrangstromatumoren zugeordnet werden (42;92;107). Dazu gehören auch Thekazelltumoren, Sertolizelltumoren, Leydigzelltumoren, fibroblastische Tumoren und diverse Mischformen derselben. Granulosazelltumoren machen mit 95 % den weitaus größten Anteil in dieser Gruppe aus (12;14;35;40;65;70;93;103).

WHO Klassifikation von Keimstrangstromatumoren (96)

II KEIMSTRANG-STROMA-TUMOREN

- A) Granulosa- und Thekazelltumoren
- B) Androblastome
- C) Gynandroblastome
- D) Unklassifiziert

Die Bezeichnungen, die für die Gruppe dieser Tumoren benutzt werden, gehen auf verschiedene Ansichten über die embryologische Herkunft zurück.

Diejenigen, die von einer Herkunft der Tumorzellen aus dem gonadalen Stroma ausgingen, schlugen die Bezeichnung „Mesenchymome“ und „gonadale Stromatumoren“ vor (19;78;80). Da einige Embryologen von einer Beteiligung des Zölomepithels und des mesonephrischen Epithels bei der Bildung der Keimstränge ausgingen, bevorzugten sie die Bezeichnung „Mesenchymale Keimstrangtumoren“ (75) (92) und „Keimstrangstromatumoren“ (96).

1.1.1 Embryologie

Beim sich entwickelnden Hoden sind die Keimstränge um die fünfte Woche des embryonalen Lebens als schmale Säulen von Sertolizellen zu erkennen. Ein ähnlicher Strang im Sinne von schmalen Säulen ist bei der Entwicklung der Ovarien dagegen nicht zu finden. Stattdessen kommen kleine Pakete von Prägranulosazellen, die Keimzellen einschließen, erst später in der embryonalen Entwicklung zum Vorschein. Der Begriff „Keimstrang“ ist deshalb inadäquat um die Vorstufen dieser Granulosazellen zu bezeichnen. Trotzdem hat sich dieser Begriff aus Mangel an alternativen Bezeichnungen bis heute gehalten (107).

Der Begriff „Keimstrangstromatumoren“ („sex cord stromal tumors“), welcher von der WHO übernommen wurde, hat den Vorteil, die Herkunft dieser Tumoren, sowohl aus dem Keimstrang, als auch aus dem Stroma zu berücksichtigen (96;107).

1.1.2 Granulosazelltumoren

Die Gruppe dieser ovariellen Neoplasmen schließt Tumoren ein, die aus Granulosazellen mit oder ohne Gruppen von Thekazellen oder Fibroblasten bestehen und verschiedene Differenzierungsgrade aufweisen können. So genannte „Call-Exner-Körperchen“ sind pathognomonisch für Granulosazelltumoren. Die adulte Form, welche bevorzugt bei Frauen mittleren und höheren Alters diagnostiziert wird, unterscheidet sich in einigen wichtigen Kriterien von der juvenilen Form, die bevorzugt bei Kindern und Adoleszenten gefunden wird (42;92;96).

1.1.3 Thekazellen

Das Vorhandensein von Thekazellen wird eher als eine Reaktion des ovariellen Stromas auf das Vorhandensein von Granulosazellen interpretiert, als das man hier von einer prinzipiellen Koexistenz zweier Neoplasien sprechen könnte. Tatsächlich finden sich Thekazellen in einer Vielzahl von benignen, malignen, primären oder metastatischen ovariellen Tumoren (106;107). Auch die Beobachtung, dass sich Thekazellen in Rezidiven oder Metastasen nicht finden lassen, unterstützt die These, dass das Wachstum der Thekazellen als Reaktion auf parakrine Mechanismen im ovariellen Primärtumor zurückzuführen ist (38). Diese spielen auch bei der Sekretion von Östrogenen, die an die Testosteronsekretion anliegender Thekazellen gebunden ist, eine wichtige Rolle (64;107).

In den Fällen, in denen die Thekazellkomponente dominiert oder auffällig stark ist, muss das Vorliegen einer Mischform erwägt werden. Insbesondere bei diffus wachsenden Tumoren, kann die Differenzierung zwischen Theka- und Granulosazelltumoren schwierig oder gar unmöglich sein. Histochemische Färbungen tragen dann zur Differenzierung bei (64;107).

1.2 Epidemiologie

Granulosazelltumoren machen einen Anteil von 2-3 % aller Ovarialtumoren aus. Die Inzidenz beträgt je nach Literaturangabe 0,5-1,5/100000 (14;35;40;70;81;93). Geographische als auch rassische Unterschiede spielen dabei eine Rolle. Kaukasier scheinen nach der Studie von Ohel et al. häufiger als Asiaten oder Schwarze betroffen zu sein (81).

Granulosazelltumoren können in jedem Alter auftreten, gehäuft jedoch bei Frauen nach der Menopause. Der Altersmedian liegt bei ca. 50 Jahren (35;40;70;81).

1.3 Klinik

Ein besonderes Merkmal dieser Tumoren ist die endokrinologische Aktivität. Ein östrogenbedingter Effekt auf das Endometrium kann zu Meno- und Metrorrhagien oder postmenopausalen Blutungen führen. In seltenen Fällen wurden auch sekundäre Amenorrhöen beschrieben (70). Postmenopausale Blutungen, die mit endometrialen Adenokarzinomen assoziiert sein können, sind die am häufigsten auftretenden Symptome bei älteren Frauen (46). Erhöhte Östrogenspiegel sowohl im Blut als auch im Urin sind beschrieben worden (56).

Seltener wurde auch von androgenen Veränderungen, wie Virilisierung und Hirsutismus als primäre endokrine Manifestation berichtet (45;54;76;78).

Ein stetiges Wachstum des Tumors führt in weiteren Fällen zu unspezifischen, abdominellen Symptomen, wie Spannungsgefühl oder Bauchschmerz. Selten kann die Patientin eine abdominelle Resistenz selbst tasten (12;35;40).

1.3.1 Juvenile Form

Von der adulten Form des Granulosazelltumors wird eine juvenile Form unterschieden, die sich histologisch unterscheidet (20;106;107). 97% der juvenile Granulosazelltumoren treten in den ersten drei Lebensdekaden auf. Form und Größe der Follikel ist bei der juvenilen Form unregelmäßiger, die Zellen haben einen höheren Luteinisierungsgrad. Die Zellkerne sind normalerweise rund und haben einen größeren Chromatingehalt als bei der adulten Form des Granulosazelltumors (20;106;107). Der juvenile Granulosazelltumor macht einen Anteil von ca. 5% aller Fälle aus und kann präpubertal und sogar im Säuglingsalter auftreten (20;106;107). In den meisten Fällen sind Kinder betroffen, die durch eine vorzeitige sexuelle Entwicklung auffallen (19;49;77). Typischerweise geht einer solchen Pseudopubertas praecox eine Vergrößerung der Brüste voraus, gefolgt von einer Zunahme der sekundären Behaarung und einer Vergrößerung der externen und internen sekundären Sexualorgane. Ein weißer vaginaler Ausfluss tritt auf, was auf eine Stimulation der zervikalen Drüsen zurückgeführt wird. Die somatische Entwicklung mit entsprechenden Knochenveränderungen ist beschleunigt, androgene Manifestationen wie eine Klitorismegalie oder ein Hirsutismus können ebenfalls auftreten (11;22;42;52;79;92;106)

Nach der Pubertät präsentieren sich diese jungen Patientinnen eher mit abdominellen Beschwerden, die von Zyklusstörungen oder einer Amenorrhö begleitet sein können (29).

1.3.2 Tumorstadium und Prognose

Der weitaus größte Anteil von 72%-88% aller Granulosazelltumoren wird im Stadium FIGO Ia-c diagnostiziert und ist somit auf ein Ovar beschränkt. Im Stadium II befinden sich 10-41% der Tumoren, im Stadium III, 2-16% und im Stadium IV, 2-12%. Die Gesamtüberlebensrate ist vergleichsweise gut und liegt je nach Veröffentlichung zwischen 75% und 90% (14;35;40;70;93).

Es besteht eine ausgesprochen starke Korrelation zwischen der Überlebensrate und dem Stadium des Tumors zum Zeitpunkt der Diagnose bzw. Operation. So beträgt die Fünfjahresüberlebensrate im Stadium I ca. 72-95%, im Stadium II, 55% und im Stadium III, 25% bis 50% (14;35;40;70;89;91;93).

Tab. 1: Fünfjahres-Überlebensrate und Stadium

Stadium (FIGO)	Fünfjahres-Überlebensrate
I	72-95%
II	10-41%
III	2-16%
IV	Ca. 10%

Der einzige klinische Faktor, der sicher mit der Prognose korreliert, ist das Tumorstadium bei Erstdiagnose (12;98;103). Eine intraperitoneale Ausbreitung ist mit einer schlechten Prognose verbunden (9;14;91;93). Tumorgroße, Patientenalter, Art des operativen Vorgehens, Differenzierungsgrad, Mitoserate und Zellkernatypie als weitere mögliche Prognosefaktoren sind untersucht worden, werden jedoch kontrovers diskutiert (4;6;9;13;14;27;36;41;47;50;62;70).

1.4 Therapie

Die Primärtherapie des Granulosazelltumors erfolgt operativ. Im Stadium I wird eine Hysterektomie und bilaterale Adnektomie durchgeführt. Die Omentektomie, Appendektomie und zytologische Untersuchung der Peritonealflüssigkeit wird seit jüngerer Zeit ebenfalls empfohlen (24). Granulosazelltumoren sind offensichtlich weniger aggressiv als epitheliale Ovarialmalignome und haben eine bessere Prognose. Bei Kinderwunsch und Schwangerschaft im Stadium Ia kann im Einzelfall deshalb eine unilaterale Adnektomie gerechtfertigt zu sein. Der Nutzen einer Anschlusstherapie mit Zytostatika oder Bestrahlung bei Tumoren im Stadium Ia-c wird kontrovers diskutiert und kann nicht allgemein empfohlen werden (13;24;35;40;61;89).

Im fortgeschrittenen Stadium II-IV (FIGO) wird wie bei den epithelialen Ovarialtumoren eine möglichst vollständige Tumoresektion bzw. Zytoreduktion (Debulking) empfohlen (24;89;100). Die meisten Autoren halten eine zytostatische Anschlusstherapie, insbesondere mit platinhaltigen Substanzen für sinnvoll, randomisierte, prospektive Studien existieren jedoch nicht (20;24;25;51;85).

1.4.1 Chemotherapie

Bereits in den 70er Jahren wurde über Therapieerfolge mit alkylierenden Substanzen publiziert (7;68;69). Mit dem Einsatz dieser Substanzen als Monotherapie konnten Teilremissionsraten von etwa 25 % erreicht werden (69;99). In der Regel war das Ansprechen nur kurzfristig und die meisten Patientinnen verstarben anschließend an der Erkrankung (77;99).

Anschließend wurde über die Behandlung mit Kombinationschemotherapien, wie Adriamycin und Bleomycin (10), Dactinomycin, 5-Floururacil und Cyclophosphamid (90) und platinhaltigen Polychemotherapien in kleinen Fallserien publiziert (25;53;60;69;77;86;108). Von den bisher in der Literatur beschriebenen Polychemotherapien wird PVB (Cisplatin, Vinblastin und Bleomycin) als effektivste Therapie angesehen (24;25;85). In einer vielzitierten prospektiven Studie von Colombo et al. kam es nach Behandlung mit PVB bei 11 Patientinnen in drei Fällen zu einer Komplettremission und in

sechs Fällen zu einer Teilremission (25). Zwei größere, prospektive Studien zur adjuvanten Chemotherapie kamen zu dem Schluss, dass platinhaltige Chemotherapien effektiv bei der Behandlung von fortgeschrittenen oder rezidierten Granulosazelltumoren sind. Homesley et al. veröffentlichten eine Studie zur Chemotherapie mit Bleomycin, Etoposid und Cisplatin bei 57 Patientinnen im fortgeschrittenen Stadium oder mit Rezidiv. 37% von 38 Patientinnen hatten eine negative Sekond-Look Operation, bei sechs Patientinnen mit Komplettremissionen wurde ein remissionsfreies medianes Follow-up von 24,4 Monaten erreicht (51). Pecorelli et al. behandelten mit Cisplatin, Vinblastin und Bleomycin (PEB) insgesamt 38 Patientinnen im Stadium II-IV oder mit Rezidiv. 13 Patientinnen hatte bereits bei Ersterkrankung eine Radio- oder Chemotherapie erhalten, 25 Patientinnen wurden dagegen primär nur operiert. Sie kamen zu einer Ansprechrates von 77% bzw. 52% (85). Eine Kasuistik berichtet über ein Ansprechen von Granulosazelltumoren auf Paclitaxel (104). Prospektive, randomisierte Studien fehlen um einen Goldstandard definieren zu können.

1.4.2 Radiotherapie

Es existieren Publikationen zur Strahlensensitivität von Granulosazelltumoren (5;33;34;66;83;90;99;105). Andere Studien konnten eine Verbesserung der Mortalität nach Strahlentherapie nicht bestätigen (13;35;81;103). Es stellt sich auch die Frage nach der Art der Bestrahlung und dem Volumen des bestrahlten Gewebes. So kam in den oben genannten Studien, von der kompletten abdominalen perkutanen Bestrahlung bis zur vaginalen Radiogoldinstallation ein breites Spektrum von radiotherapeutischen Methoden zum Einsatz. Die Kontroversen und das Fehlen von prospektiven, randomisierten Studien erschweren eine klare Aussage zum Stellenwert der Radiotherapie. Sie wird daher in Einzelfällen als Alternative zur Chemotherapie nur bei Patientinnen mit kleinen Residualtumoren oder bei solitären, inoperablen pelvinen Rezidiven empfohlen (24;105).

1.4.3 Hormontherapie

Die Hormontherapie spielt nach der vorliegenden Datenlage keine Rolle bei Granulosazelltumoren, dennoch wurde in der Vergangenheit von einem Ansprechen auf GnRH-Analoga nach erfolgloser operativer und zytostatischer Therapie berichtet (72). Es handelt sich dabei um Einzelfallberichte, wobei der Nutzen einer Hormontherapie von verschiedenen Autoren kontrovers betrachtet wird (24;89). Insgesamt liegen zu wenige Daten in der Literatur vor, die zu einer klaren Aussage in Bezug auf die hormonelle Therapie führen könnten.

1.5 Rezidiv

9-20% aller Granulosazelltumoren rezidivieren nach durchschnittlich fünf bis zehn Jahren. Spätrezidive, 20 Jahre und mehr nach Erstdiagnose, sind charakteristisch für dieses Malignom (49;70;103). Die Prognose in der Rezidivsituation ist mit einer Mortalitätsrate von 80-90 % äußerst schlecht (49;103). In einer Studie von Evans et al. betrug die durchschnittliche Überlebenszeit bei 22 Patientinnen mit Rezidiven 5,6 Jahre (35). Rezidive entstehen meistens intraperitoneal, im kleinen Becken und im Bauch-

raum, Fernmetastasen sind selten (49;51;85;103).

1.6 Tumormarker

Aufgrund des langen Krankheitsverlaufes mit Spätrezidiven wäre ein Tumormarker für die Nachsorge und zur posttherapeutischen Verlaufskontrolle hilfreich. Ca-125 hat sich mit einer Sensitivität von 80% insbesondere bei serösen, epithelialen Tumoren des Ovars als nützlich erwiesen (53). Bei Granulosazelltumoren spielt CA-125 keine Rolle (53;55;57), Östrogenspiegel erwiesen sich als unverlässlich, da Granulosazelltumoren in der Rezidivsituation bzw. wenn sie nicht im Ovar lokalisiert sind in der Regel keine signifikante Hormonproduktion aufwiesen (38;48;64).

Der Nachweis von Inhibin im Serum von Frauen mit Granulosazelltumoren gelang bereits 1989 (64). Später wurde der Einsatz von Inhibin als Tumormarker bei Granulosazelltumoren diskutiert (15;55). Inhibinspiegel waren bei betroffenen Patientinnen in diesen Studien bereits lange vor der Rezidivmanifestation erhöht und korrelierten gut mit der Tumorlast (48;55;64;73). Nach Entwicklung von Immunoassays, die eine Differenzierung von Inhibin A und Inhibin B erlaubten, wurde insbesondere die Rolle von Inhibin A als Tumormarker propagiert (26). Es handelt sich um neue Entwicklungen, so dass der Nachweis von Inhibin A bisher kaum in der Praxis eingesetzt wird. Eine detaillierte Bewertung der Sensitivität und Spezifität von Inhibin A als Tumormarker bei Granulosazelltumoren ist noch Gegenstand von Studien (8;15;17;18;23).

1.7 Problemstellung

Granulosazelltumoren sind seltene ovarielle Tumoren, die sich von anderen gynäkologischen Malignomen durch ihre Hormonaktivität, einen semimalignen Charakter und die Neigung zu Spätrezidiven abheben. Der Bekanntheitsgrad im klinischen Alltag ist gering, Malignität und Prognose werden kontrovers diskutiert, Therapieempfehlungen beruhen auf Studien mit kleinen Patientenzahlen. Der Mangel an verlässlichen klinischen Daten erschwert die Arbeit des Kliniklers beim Umgang mit diesen Tumoren erheblich. Im deutschsprachigen Raum ist bisher noch keine bedeutende klinische Studie zu diesem Thema veröffentlicht worden. Es war daher notwendig in einer multizentrischen Studie repräsentative klinische Daten zu sammeln um eine detaillierte Charakterisierung dieser Tumorentität zu erhalten.

1.8 Zielsetzung

- Darstellung der Diagnose, Therapie und Prognose von Granulosazelltumoren im Rahmen einer multizentrischen, retrospektiven Studie.
- Zusammenstellung verschiedener Erfahrungen aus unterschiedlichen Institutionen
- Literaturübersicht.
- Identifikation von klinischen Problemen im Disease-Management.
- Kritische Diskussion des diagnostischen und therapeutischen Vorgehens.
- Auswertung von Prognosefaktoren.
- Formulierung von Therapieempfehlungen.
- Identifikation wissenschaftlicher Fragestellungen und Rationalen für prospektive Studien.

2 Methodik

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine multizentrische, retrospektive Studie. Diese Art von Studie ist notwendig, um klinische Daten zu erfassen und Aussagen über Verlauf und Therapieerfolg einer Tumorerkrankung, sowie prognostische Faktoren machen zu können. Dieses ist insbesondere dann der Fall, wenn es sich, wie bei Granulosazelltumoren um seltene Tumorentitäten handelt. In einer retrospektiven, multizentrischen Studie ist es möglich, Krankheitsverläufe aus verschiedenen Kliniken zusammenzuführen. So kann entschieden werden, ob das jeweilige Vorgehen adäquat war. Allgemeingültige Erkenntnisse, die dem einzelnen Kliniker vorenthalten bleiben, werden so gewonnen.

2.1 Patientenkollektiv

Nach Recherche in verschiedenen Städten der Bundesrepublik Deutschland konnten 65 Patientinnen aus sieben Kliniken und einer Praxis in die Analyse eingeschlossen werden. Der Zeitraum der primären Erkrankung lag zwischen 1968 und 2000.

Zur Recherche nutzten wir unter anderem die Archive und EDV-Anlagen der histopathologischen Institute. Wir berücksichtigten alle Fälle mit der eindeutigen Diagnose „Granulosazelltumor“. Thekazelltumoren waren im Gegensatz zu anderen Studien nicht Gegenstand dieser Arbeit, da es sich als eigene Tumorentität mit spezifischen histopathologischen Charakteristika erwiesen hatte (35;40;107).

Tab. 2: Teilnehmende Zentren

Ort der Datenerhebung	Patienten-Zahl	Prozent
Charité Berlin, Campus Virchow-Klinikum	18	27,7%
Charité Berlin, Campus Mitte	9	13,8%
Oskar-Ziethen-Krankenhaus, Lichtenberg, Berlin	4	6,2%
Niedergelassener Gynäkologe mit Schwerpunkt Gynäkologische Onkologie in Berlin	2	3,1%
Bremerhaven, Krankenhaus Reinkenheide	3	4,6%
Städtisches Krankenhaus Achim bei Bremen	2	3,1%
Universitätsklinikum Steglitz Benjamin-Franklin	17	26,2%
Universitätsklinikum Greifswald	10	15,4%
Gesamt	65	100%

2.2 Datenerhebung und Auswertungskriterien

Das Alter bei Diagnosestellung ergab sich aus der Differenz zwischen Geburtsdatum und Operationsdatum. Allgemeine Daten, wie Größe, Gewicht, menopausaler und reproduktiver Status wurden ebenfalls erhoben.

Besonderes Augenmerk wurde auf detaillierte Angaben zur Erstsymptomatik gelegt. Das Zeitintervall in

Monaten und Wochen zwischen Auftreten von Symptomen, wie Blutungsstörungen und Diagnosestellung wurde bestimmt. Es wurden nur die Fälle mit in die Auswertung aufgenommen, bei denen die Blutungsstörungen ununterbrochen bis zur Operation anhielten und der histologische Befund ein hochaufgebautes Endometrium bestätigte. Operationsberichte wurden detailliert ausgewertet und die Lokalisation des Tumors miterfasst.

Weitere Behandlungsmaßnahmen wie Chemotherapie und Strahlentherapie wurden ebenfalls ausgewertet. Häufig ließen sich genaue Daten zur Dosis der verabreichten Medikamente und Dauer der Chemotherapie nicht erheben. Die Datenaufnahme wurde deshalb auf die Art der Chemotherapie, ob sie platinhaltig war und wie viele Zyklen verabreicht wurden, limitiert.

Es wurde die Stadieneinteilung nach FIGO (Fédération internationale de Gynécologie et d'Obstétrique) verwendet. In der späteren Auswertung wurde die Tumorrupturn als prognostisches Kriterium diskutiert.

Histopathologische Daten wurden den jeweiligen Befunden entnommen. Dazu gehörten das makropathologische Erscheinungsbild, Angaben zur Mitoserate und die TumorgroÙe.

2.3 Klinische Nachbeobachtung

Telefonisch und schriftlich wurde der Kontakt zu den niedergelassenen Ärzten aufgenommen, die mit der Betreuung und Nachsorge der jeweiligen Patientinnen betraut waren. Auch die Patientinnen selber oder gegebenenfalls Angehörige und Bekannte wurden kontaktiert, um den aktuellen Status des Krankheitsverlaufes zu erfragen. Bei fünf Patientinnen (7,7%) war es trotz intensiver Recherche nicht möglich, den Verbleib der Patientin zu erfahren und den Krankheitsverlauf zu aktualisieren.

Der Krankheitsverlauf konnte bei 37 Patientinnen über mehr als fünf Jahre und bei 16 Patientinnen sogar über einen Zeitraum von mehr als zehn Jahren zurückverfolgt werden. Die Überlebensraten nach fünf und zehn Jahren, sowie in Abhängigkeit vom Stadium wurden berechnet. Verschiedene Parameter wie Alter, TumorgroÙe und Tumorrupturn wurden statistisch analysiert.

2.4 Statistische Auswertung

Der Schwerpunkt der Arbeit lag in der Deskription und Exploration der klinischen Ergebnisse, sowie in der Analyse von Überlebenszeiten. Wir konzentrierten uns auf die Darstellung von Häufigkeiten, Medianen und Mittelwerten bei normalverteilten Größen. Alle statischen Prozeduren wurden mit SPSS (Version 8.0) durchgeführt.

Die Überprüfung der Normalverteilung erfolgte sowohl graphisch, mit Histogrammen und Box-Plot-Darstellung, als auch rechnerisch mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test.

Der Chi-Quadrat-Test wurde dort eingesetzt, wo zwei Stichproben hinsichtlich des Eintreffens oder Nichteintreffens eines qualitativen Ereignisses (z.B. Tumorrupturn ja/nein) verglichen werden sollten (16;35;107).

Mit dem Student t-Test für unabhängige Stichproben wurden unter Annahme von zwei normalverteilten unverbundenen Stichproben geprüft, ob sich deren Mittelwerte signifikant voneinander unterscheiden.

Zeigten die unabhängigen Stichproben keine Normalverteilung, kam der U-Test nach Mann und Whitney, der Wilcoxon-Test oder Friedman-Test zur Anwendung (15).

Bei der Interpretation der Irrtumswahrscheinlichkeit richteten wir uns nach den allgemein üblichen Kriterien, siehe Tabelle 4.

Tab. 3: Irrtumswahrscheinlichkeit

Irrtumswahrscheinlichkeit	Bedeutung
$p > 0.05$	Nicht signifikant
$p \leq 0.05$	Signifikant
$p \leq 0.01$	Sehr signifikant
$p \leq 0.001$	Hochsignifikant

Bei der Analyse der Überlebenszeiten zur Abschätzung des Therapieerfolges wurde der Zeitraum zwischen dem Zeitpunkt der Operation und dem Endpunkt der Beobachtung untersucht. Zum finalen Erfassungszeitpunkt bestanden hinsichtlich des Verbleibs der Patienten grundsätzlich drei Möglichkeiten:

- Die Patientin ist verstorben.
- Die Patientin lebt.
- Der Verbleib der Patientin kann nicht geklärt werden.

Für die Fälle ohne bekannten Endpunkt wurde ein Ersatzendpunkt gewählt, nämlich bei den noch Lebenden der Zeitpunkt des Studienendes und bei den abgewanderten Patientinnen der Zeitpunkt des letzten Kontaktes. Die Verwendung von auf diesem Wege erhobenen so genannten „zensierten“ oder „gestutzten“ Überlebenszeitdaten hat den Vorteil, dass alle Fälle mit in die Berechnungen eingehen und wegen der höheren Fallzahlen die Aussagekraft steigt. So kann den unterschiedlichen Follow-up-Verläufen entsprechend Rechnung getragen werden.

Die graphische Darstellung der Überlebenszeitverteilung der Grundgesamtheit sowie der untersuchten Untergruppen erfolgte in Form einer umgekehrten Summenhäufigkeitsfunktion, unter Berücksichtigung der zensierten Daten gemäß der Kaplan-Meier-Methode (59).

Der Vorteil dieser Methode gegenüber der bei ähnlichen Fragestellungen gebrauchten Sterbtafelmethode nach Cutler-Ederer (16;30) liegt zum einen darin, dass die Verteilung der Überlebensraten unabhängig von zuvor festgelegten Zeitintervallen beurteilt werden kann und zum anderen auch kleine Kollektive untersucht und Untergruppen gebildet werden können. Der statistische Vergleich dieser Gruppen erfolgte unter Verwendung des Log-Rank-Tests (31).

2.5 Literaturrecherche

Wir führten eine systematische Literaturrecherche mit den EDV-gestützten Datenbanken Medline, Cochrane und Embase in den Jahren 1960-2001 durch und werteten unsere Daten vor dem Hintergrund bisher veröffentlichter Studienergebnisse aus. Wichtige Literaturstellen aus früherer Zeit entnahmen wir Literaturverzeichnissen anderer Publikationen und Monographien.

3 Ergebnisse

3.1 Alter der Daten

Das Alter der Daten, gerechnet vom Zeitpunkt der Diagnose betrug durchschnittlich 9,1 Jahre, der Median lag bei 8 Jahren (Spannbreite, 1-32). Die meisten Daten stammen aus dem Zeitraum zwischen 1990 und 2000, siehe Tabelle 4.

Tab. 4: Alter der Daten

Jahre	Anzahl	Prozent
1960-1970	1	1.5
1970-1980	2	3.1
1980-1990	21	32.3
1990-2000	41	63.1
Total	65	100.0

3.2 Altersstruktur

Das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der Diagnose lag bei 51,3 Jahren, das mediane Alter betrug 53 Jahre. Die jüngste Patientin war 3 Jahre, die älteste Patientin 83 Jahre alt. Der Gipfel der Kurve war in der Altersklasse von 60-69 Jahren zu finden. In unserem Patientenkollektiv befanden sich drei pädiatrische Fälle (4,6%) im Alter von 3, 11 und 16 Jahren. Insgesamt sieben Patientinnen (10,8%) waren unter 30 Jahre alt.

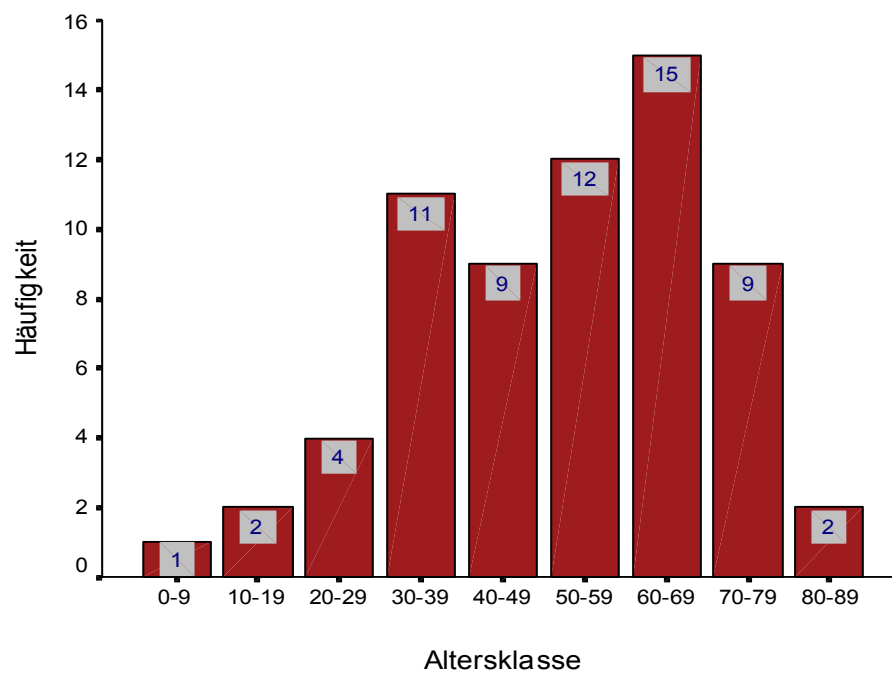


Abb. 1: Altersverteilung

Tab. 5: Alter bei Ersterkrankung in Jahren (n=65)

	Durchschnitt	Standardabweichung	Minimum	Maximum	Median
Alter (Jahre)	51,3	17,9	3	83	53

Diese Daten erwiesen sich sowohl nach graphischer Darstellung im Histogramm, als auch nach Überprüfung mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test als normalverteilt.

3.3 Gewicht und Größe

Daten über Gewicht und Größe lagen uns von 44 Patientinnen vor. Die mediane Größe betrug 164 cm (Spannbreite, 149-184), das mediane Gewicht 65 (Spannbreite, 39-117). Rechnerisch ergab sich ein Bodymaß-Index von 24 (Normalbereich = 20-25).

Tab. 6: Größe und Gewicht

	Zahl	Durchschnitt	Standardabweichung	Minimum	Maximum	Median
Größe (cm)	44	164,5	7,1	149	184	164
Gewicht (kg)	44	79	13,7	39	117	65

3.4 Reproduktiver und menopausaler Status

36 Patientinnen (55,4%) waren bei Diagnosestellung im postmenopausalen, 41,5% (n=27) im prämenopausalen Alter und 3,1% (n=2) befanden sich im präpubertalen Alter, (siehe Abbildung 2).

Keine Patientin war zum Zeitpunkt der Diagnose schwanger. Von 54 Patientinnen waren 17 (26,6%) Nullipara. Anamnestisch gaben die Patientinnen ein bis zu sechs Entbindungen an. Durchschnittlich betrug die Zahl der Partus 1,3, der Median lag bei einer Entbindung (0-6 Partus, siehe Tab. 7 und 8).

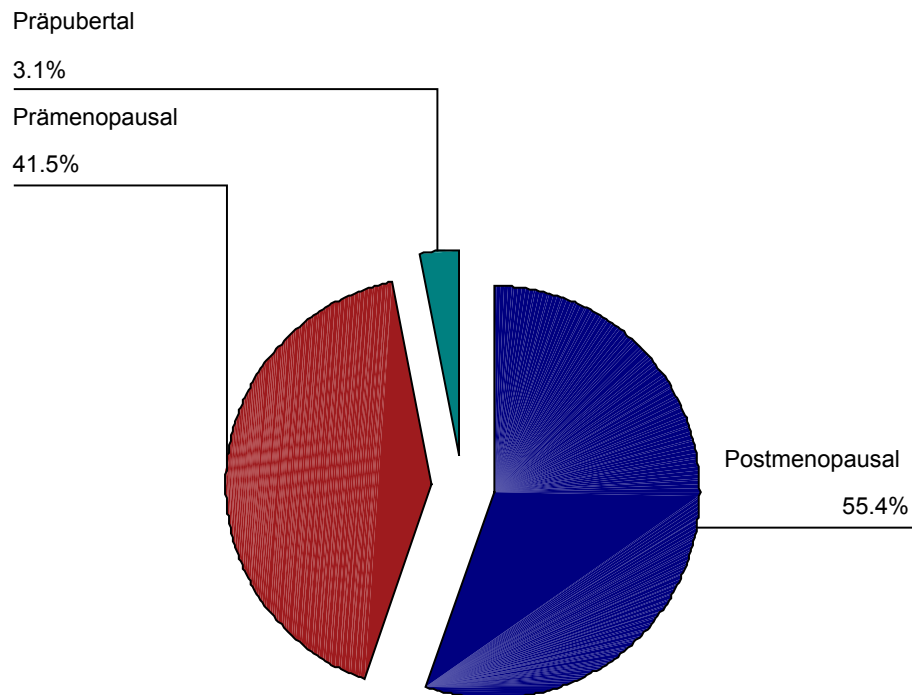


Abb. 2: : Reproduktionsstatus (n=65)

Tab. 7: Zahl der Geburten

Partus	Anzahl	Prozent
0	17	26.2
1	18	27.7
2	9	13.8
3	7	10.8
4	2	3.1
6	1	1.5
Total	54	83.1
Keine Angabe	11	16.9

Tab. 8: Zahl der Geburten

n	54
Durchschnitt	1.31
Standardabweichung	1,31
Median	1
Minimum	0
Maximum	6

3.5 Symptome und Anamnesedauer

In 58 Fällen konnten wir anamnestische Informationen zur Erstsymptomatik auswerten. Die verschiedenen Beschwerdebilder sind in Tabelle 9 aufgelistet.

Tab. 9: Erstsymptomatik

Symptom	Anzahl
Unspezifische abdominelle Beschwerden	21
Postmenopausale Blutungen	16
Meno- und Metrorrhagien	10
Keine Beschwerden	7
Andere Zyklusstörungen wie unregelmäßiger Zyklus etc.	5
Aszites	4
Unklare Blutungen	4
Amenorrhoeen	4
Akute vaginale Blutungen	4
Zunahme des Bauchumfanges	4
Gewichtszunahme	3
Gewichtsverlust	2
Miktionsbeschwerden	2
Spannungsgefühl in den Brüsten	1
Hitzewallungen	1
Verdauungsstörungen	1

Die Erstsymptomatik des Granulosazelltumors kann sowohl durch hormonelle Aktivität als auch durch das verdrängende Wachstum des Tumors geprägt sein. Wir unterschieden deshalb zwischen mechanisch-abdominell und endokrinologisch verursachten Beschwerden (Abb. 3)

30 Patientinnen (46,2%) präsentierten sich primär mit endokrinen Symptomen, 20 (30,8%) hatten primär abdominelle Beschwerden, sieben (10,8%) klagten über beides. Acht Frauen (12,3%) waren asymptomatisch oder es fanden sich keine anamnestischen Angaben. Bei einer Patientin, die an einem Leiomyosarkom verstorben war, handelte es sich um einen Zufallsbefund post mortem.

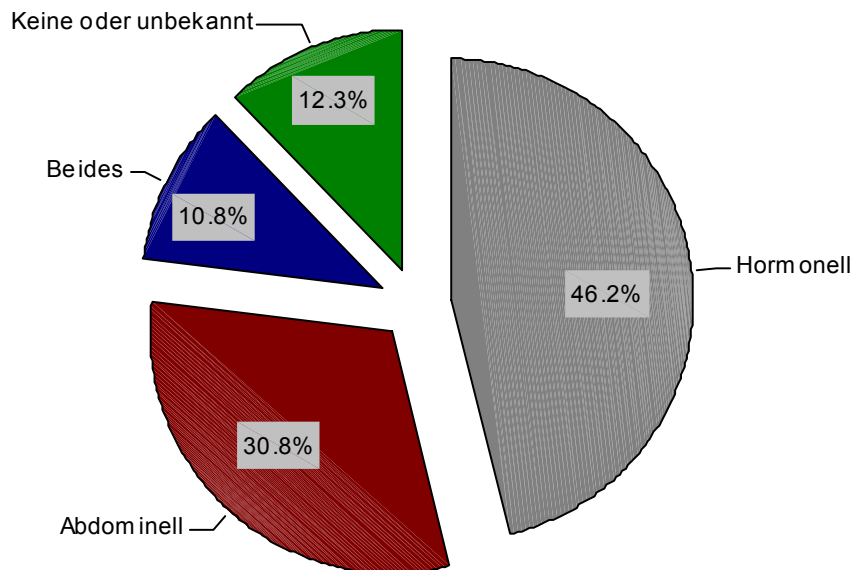


Abb. 3: Erstsymptomatik (n=65)

Aszites trat in vier Fällen auf. Von Allgemeinsymptomen einer malignen Tumorerkrankung, wie Gewichtsabnahme, Fieber und Nachtschweiß, wurde nicht berichtet.

Von Interesse war auch, ob bei den pädiatrischen Fällen hormonelle Veränderungen im Sinne einer Pseudopubertas praecox auftraten. Bei einer dreijährigen Patientin standen jedoch abdominelle Beschwerden im Vordergrund, eine 11-jährige Patientin litt unter unklaren vaginalen Blutungen.

3.5.1 Endokrinologische Symptome

Unter den durch Hormonsekretion entstehenden Symptomen, subsumierten wir postmenopausale Blutungen, Meno-, Metrorrhagien, generelle Zyklusstörungen, akute vaginale Blutungen und Amenorrhöen. Eine Patientin klagte über Spannungsgefühl in den Brüsten, ein seltenes Symptombild, bei dem aber ebenfalls die Hormonproduktion als Ursache im Vordergrund stehen könnte.

Tab. 10: Blutungsstörungen

	n	Prozent
Postmenopausale Blutung	16	42%
Meno-,Metrorrhagien	10	26,3%
Andere Zyklusstörungen	4	1,5%
Amenorrhö	4	1,5%
Akute vaginale Blutung	4	1,5%
Gesamt	38	100%

Blutungsstörungen fanden sich insgesamt bei 38 von 65 Frauen (58%). Mit einer postmenopausalen Blutung präsentierten sich 16 Frauen, das entsprach 44% aller Frauen im postmenopausalen Alter (n=36). Bei den prämenopausalen Patientinnen wurden Zyklusstörungen, wie Meno- oder Metrorrhagien und akute Blutungen in der Anamnese dokumentiert. Vier Patientinnen (11%) fielen durch eine Amenorrhö auf.

Sechs Frauen hatten sich bereits vor Auftreten der Tumorerkrankung einer Hysterektomie unterzogen und konnten so nicht durch Blutungsstörungen auffallen.

3.5.2 Abdominelle Symptome

Abdominelle, in der Regel mechanisch verursachte Symptome, manifestierten als Zunahme des Bauchumfangs, Verdauungsstörungen, Miktionsbeschwerden und unspezifische abdominelle Beschwerden, wie Schmerzen und Druckgefühl bei 20 von 65 Frauen (30,8%).

Wir zählten auch Gewichtszunahme und Aszites zu dieser Symptomgruppe. Aszites war ein seltenes Erstsymptom, das nur bei vier Patientinnen auftrat. Davon befanden sich zwei Patientinnen im Stadium I und jeweils eine im Stadium II und III.

3.5.3 Andere Symptome

Eine Patientin klagte über Gewichtsabnahme. Dieses Symptom stellte eine Ausnahme dar, so dass wir es keiner Symptomgruppe zuordneten. Bei einer anderen Patientin, ohne jegliche Symptome, wurde die Diagnose zufällig bei einer gynäkologischen Routineuntersuchung gestellt.

3.5.4 Anamnesedauer

Bei 52 Patientinnen konnten wir die Dauer der Symptome rekonstruieren. Die Zeit des Auftretens von Erstsymptomen bis zur endgültigen Diagnosestellung betrug bis zu 24 Monate, bei 18 Frauen mehr als sechs Monate. Durchschnittlich betrug die Dauer 5,2 Monate, der Median lag bei 1,8 Monaten (Spannbreite, 0-24).

Tab. 11: Zeit in Monaten bis zur endgültigen Diagnosestellung (n=52)

Durchschnitt	5,2
Standardabweichung	7,3
Median	1,8
Minimum	0
Maximum	24

Bei sieben Patientinnen erfolgte die Diagnosestellung erst spät, nachdem wegen chronischer Blutungsstörungen mehrfach kürettiert worden war, siehe Tabelle 12.

Tab. 12: Anamnesedauer

Monate bis zur Diagnosestellung	Anamnese	Durchmesser des Tumors in cm
9	3 x Curettage	9
15	2 x Curettage	13
12	1 x Curettage	4
14	1 x Curettage	5
22	2 x Curettage	0,6
24	1 x Curettage	15
24	3 x Curettage	7

Wir überprüfen weiterhin, ob die Dauer der Symptome mit der Art der Symptomatik zusammenhängt.

Tab. 13: Anamnesedauer und Symptome

Anamnesedauer		Hormonell	Abdominell n
Mehr als 6 Monate	Häufigkeit	15	2
	Erwartete Häufigkeit	8,3	6,6
Weniger als 6 Monate	Häufigkeit	9	17
	Erwartete Häufigkeit	15,7	12,4

Diese Unterschiede erwiesen sich als hochsignifikant ($p < 0,001$).

Patientinnen, die durch mechanische Symptome auffielen, hatten also in der Regel eine kürzere Anamnesedauer, als Patientinnen die sich mit endokrinen Symptomen präsentierten.

3.5.5 Symptomatik und Tumorgröße

Wir verglichen die durchschnittliche Tumorgröße zwischen Patientinnen mit hormonellen bzw. mechanischen verursachten, abdominellen Symptomen.

In der Gruppe der Patientinnen mit endokriner Symptomatik lag die durchschnittliche Tumorgröße bei 8,3 cm und war damit deutlich kleiner als in der Gruppe mit Bauchbeschwerden (14,4 cm).

Tab. 14: Symptome und Tumorgröße

Symptome	n	Durchschnitt
Hormonell	26	8,28 cm
Abdominell	20	14,42 cm

Nach Bestätigung der Normalverteilung wies der t-Test zur Überprüfung unabhängiger Variablen diesen Unterschied mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,001$ als höchst signifikant aus. Trotz längerer Anamnesedauer (siehe vorhergehenden Abschnitt 3.5.4) sind Tumoren mit endokrinologischer Vorgeschichte bei Diagnosestellung kleiner als Tumoren, die durch eine abdominelle Beschwerden auffallen.

3.5.6 Palpationsbefund

60-70% dieser Tumoren waren aufgrund ihrer Größe der vaginalen oder abdominellen Palpation zugänglich. Diese einfache Untersuchungsmethode spielte deshalb eine wichtige Rolle bei der Diagnosefindung. Die Zahl der positiven Befunde war bei der vaginalen Untersuchung höher als bei der abdominellen.

Tab. 15: Abdomineller Tastbefund

	Häufigkeit	Prozent
Positiv	33	50,8%
Falsch negativ	29	44,6%
Keine Angabe	3	4,6%

Tab. 16: Vaginaler Tastbefund

	Häufigkeit	Prozent
Positiv	44	67,7%
Falsch negativ	9	26,2%
Keine Angabe	4	6,2%

Die Sensitivität beträgt 53% bei der abdominellen Untersuchung und 83% bei der vaginalen Untersuchung.

Wir überprüften, ob die Tumorgöße tatsächlich eine Rolle bei der manuellen vaginalen bzw. abdominellen Untersuchung spielte.

Tab. 17: Durchmesser des Tumors und abdomineller Tastbefund ($p=0,007$)

Tastbefund abdominell	n	Größe
Positiv	31	13,47 cm
Falsch negativ	25	7,34 cm

Tab. 18: Durchmesser des Tumors und vaginaler Tastbefund ($p<0,001$)

Tastbefund vaginal	n	Größe
Positiv	40	12,17 cm
Falsch negativ	15	6,17 cm

Diese Unterschiede erwiesen sich als hochsignifikant ($p=0,007$ bzw. $p<0,001$ im t-Test) Die Größe des Tumors führt zu einem positiven Befund bei der manuellen Untersuchung. Tumoren mit einer durchschnittlichen Größe von 6-8 cm werden häufig nicht getastet.

3.5.7 Sonographie

Bei 22 Patientinnen lagen uns Informationen über eine vaginale Ultraschalluntersuchung vor. Einige Patientinnen wurden zu einem Zeitpunkt diagnostiziert, als die Ultraschalluntersuchung noch nicht üblich war, in anderen Fällen war der Ultraschallbefund nicht dokumentiert. Die vorhandenen Befunde sind in Tabelle 19 zusammengefasst.

Tab. 19: Ultraschallbefund

Befund	Anzahl	Prozent
Zystische Struktur	11	50 %
„Verdächtiger“ Befund	6	27 %
Unauffällig	3	14 %
Harnstauung	2	9 %

In den meisten Fällen entsprach der sonographische Befund einer zystischen oder semisoliden Struktur des Tumors. In sechs Fällen wurde der Befund als „verdächtig“ beschrieben, wenn es sich um eine unklare Vergrößerung mit inhomogener Echostruktur handelte. Einen falsch negativen Befund in der

sonographischen Untersuchung gab es bei nur drei Patientinnen. Bei diesen drei Frauen war die Tumorgöße kleiner als 3 cm (0,6-2,5cm). Die Sensitivität der sonographischen Untersuchung beträgt auf Grundlage dieser Daten 86%. Bei 16 von 19 Frauen mit einem positiven Ultraschallbefund, ergab sich auch ein positiver vaginaler Tastbefund. Nur bei drei Patientinnen war ein falsch negativer Tastbefund dokumentiert, die Tumorgöße betrug jeweils 5,10 und 13 cm.

3.6 Tumorstadium und Lokalisation

Zur Beschreibung des Tumorstadiums benutzten wir die Stadieneinteilung für Ovarialkarzinome nach FIGO (Fédération internationale de Gynécologie et d'Obstétrique) (45).

Tab. 20: FIGO Nomenklatur (Rio de Janeiro 1988)

FIGO	
I	Tumor auf Ovar(ien) beschränkt
Ia	Tumor auf ein Ovar beschränkt - kein Oberflächentumor, Kapsel intakt
Ib	Tumor auf beide Ovarien beschränkt - kein Oberflächentumor, Kapsel intakt
Ic	Ovar(ien) befallen, mit Aszites oder zytologisch positiver peritonealer Spülflüssigkeit -Tumor an Ovaroberfläche oder Kapselruptur
II	Tumor befällt ein oder beide Ovarien und breitet sich im Becken aus
IIa	Ausbreitung auf Uterus oder Tuben
IIb	Infiltration anderer Beckenorgane
IIc	Stadium II A oder B mit Aszites oder zytologisch positiver peritonealer Spülflüssigkeit
III	Primärtumor mit Befall der Abdominalorgane außerhalb des kleinen Beckens, der retroperitonealen Lymphknoten oder des Dünndarms und des Omentums (einschließlich Leberkapsel) (eventuell auch nur histologisch nachweisbar)
IIIa	Befall außerhalb des kleinen Beckens nur histologisch nachweisbar
IIIb	Einzelner Resttumor nach Laparotomie < oder = 2 cm Durchmesser
IIIc	Einzelne Resttumoren nach Laparotomie > 2 cm im Durchmesser
IV	Fernmetastasen (Leberparenchymmetastasen, zytologisch positiver Peuraerguß usw.)

Die Zuordnung zum Tumorstadium erfolgte üblicherweise intra- und postoperativ unter Berücksichtigung der histopathologischen Ergebnisse. 80% (n=52) aller Frauen wurden im Stadium Ia-c, 7,7% (n=4) im Stadium II diagnostiziert. 9,3% (n=6) befanden sich im Stadium III, zwei Patientinnen (3,1%) befanden sich im Stadium IV bei Erstdiagnose.

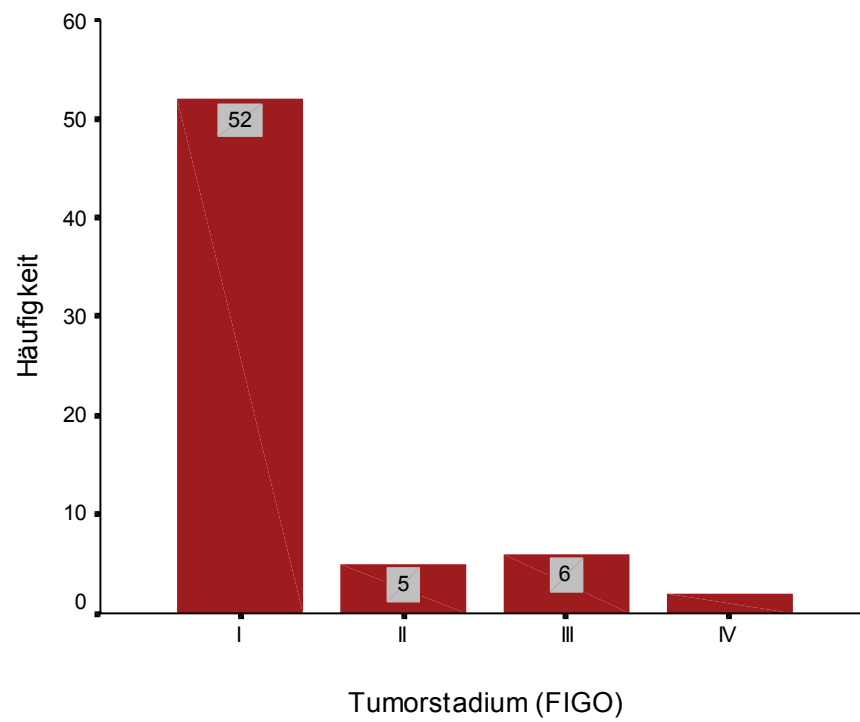


Abb. 4: Tumorstadien

Tab. 21: Tumorstadium

	Häufigkeit	Prozent
I	52	80,0%
II	5	7,7%
III	6	9,2%
IV	2	3,1%
Total	65	100%

Tab. 22: Tumorstadium bei Erstdiagnose

	Häufigkeit	Prozent
Ia	38	58,5%
Ic	14	21,5%
IIa	4	6,2%
IIb	1	1,5%
IIIa	2	3,1%
IIIb	2	3,1%
IIIc	2	3,1%
IV	2	3,1%

38 Tumoren (58,5%) wurden im Stadium Ia diagnostiziert. Die Mehrzahl war somit auf ein Ovar begrenzt. Bei 14 Patientinnen befanden sich die Tumoren im Stadium Ic (9,2%). Ein Pleuraaspirat wurde nur bei zwei Patientinnen zytologisch untersucht. Es ergab sich ein negativer Befund bei einer Patientin im Stadium Ia und ein positiver Befund bei einer Patientin im Stadium Ic nach intraoperativer Tumorrupatur.

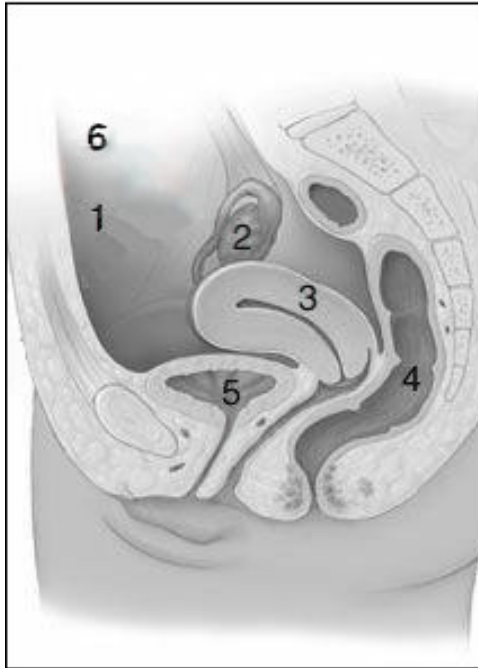
3.6.1 Lokalisation

Bei 52 Patientinnen war der Tumor auf ein Ovar beschränkt. In 23 Fällen war das linke, in 29 Fällen das rechte Ovar befallen.

Zur Infiltration des Corpus Uteri kam es bei zwei Patientinnen, bei einer war auch die Tube befallen, in vier weiteren Fällen wurden ein lokaler Befall von Sigma, Parametrien, Peritoneum oder Lymphknoten dokumentiert. Eine Fernmetastasierung oder extrapelvine Metastasierung wurde bei Erstdiagnose nur bei zwei Frauen (3%) beobachtet.

Tab. 23: Lokalisation der Tumoren in den Stadien II-IV

FIGO		Lokalisation
II	1	Linkes Ovar, Tube
	2	Rechtes Ovar, Parametrium
	3	Linkes Ovar, Corpus Uteri
	4	Beide Ovarien, Cervix
	5	Rechtes Ovar , Parametrium
III	1	Beide Ovarien, retroperitoneale Lymphknoten, Omentum, Tube, Peritoneum, Corpus Uteri, Parametrium
	2	Linkes Ovar, retroperitoneale Lymphknoten, Sigma
	3	Beide Ovarien, Omentum, Peritoneum
	4	Rechtes Ovar, Sigma
	5	Beide Ovarien, Sigma, Beckenwand
	6	Linkes Ovar, Omentum, kleines Becken
IV	1	Beide Ovarien, kleines Becken, retroperitoneal, Douglas, positive Zytologie, weitere Fernmetastasen
	2	Linkes Ovar, Scheidenmetastase, weitere Fernmetastasen



1. Peritoneum oder Beckenwand 7,7% (n=5)
2. Ovarien, beidseitig 7,6% (n=5), Tube 1,5 % (n=1)
3. Uterus und Parametrien 6,1% (n=4)
4. Sigma oder Rectum 4,6% (n=3)
5. Infiltration der Blase 0%
6. Omentum 4,6% (n=3)

Abb. 5: Lokalisation der Tumor, Quelle: www.OBGYNET.net (modifiziert)

3.6.2 Tumorgröße in Abhängigkeit vom Stadium

Wir verglichen die Größe (jeweils größter Durchmesser) der Tumoren im Stadium I (n=47) mit denen im Stadium II-IV (n=11). Es ergab sich ein geringer Unterschied von 2,3 cm, der sich im t-Test als nicht signifikant erwies ($p = 0,44$).

Tab. 24: Tumorgröße in Abhängigkeit vom Stadium ($p = 0,44$)

FIGO	n	Durchschnitt	Standardabweichung	Standardfehler der Mittelwertes
I	47	10,3	5,94	0,86
II - IV	11	12	8,11	2,45

3.7 Operative Therapie

3.7.1 Operative Therapie im Stadium I

Die totale Tumoresektion wurde nach Aktenlage von allen Operateuren angestrebt.

Bei den Tumoren im Stadium I erfolgte die Durchführung einer Hysterektomie und bilateralen Adnektomie bei 35 Patientinnen. In zwei Fällen lag ein Zustand nach Hysterektomie vor und es wurde nur noch eine beidseitige Adnektomie durchgeführt. Bei zwei weiteren Frauen lag bereits ein Zustand nach Hysterektomie und einseitiger Adnektomie vor, so dass nur noch die verbleibende Adnexe entfernt werden musste. Bei zwei Patientinnen wurde nur eine beidseitige Adnektomie durchgeführt und der Uterus belassen. Bei 12 dieser Frauen wurde eine komplette oder partielle Omentektomie, bei drei der

Frauen eine Appendektomie durchgeführt.

Tab. 25: Operation im Stadium

n	Präoperativer Zustand	Erfolgte Operation
35	Keine Voroperation	Hysterektomie und Adnektomie bds.
2	Z.n. Hysterektomie	Beidseitige Adnektomie
2	Z.n. Hysterektomie und Adnektomie einseitig	Einseitige Adnektomie
3	pädiatrisch	Einseitige Adnektomie
7	Erhaltung der Fertilität gewünscht	
2	intakt	Adnektomie bds.
1	intakt	Zufallsbefund bei Sektion

3.7.2 Erhaltung der Fertilität

Bei zehn Patientinnen wurde im Stadium FIGO Ia die Tumorsektion auf eine einseitige Adnektomie beschränkt und der Uterus sowie das kontralaterale Ovar erhalten um die Fertilität zu erhalten. Darunter befanden sich drei pädiatrische Patientinnen im Alter von drei bis 16 Jahren, die in der kinderchirurgischen Abteilung behandelt wurden. Bei weiteren acht adulten Patientinnen zwischen 21 und 45 Jahren sollte ebenfalls wegen ausdrücklichen Kinderwunsches mit einer einseitigen Adnektomie die Fertilität erhalten werden. Alle Patientinnen befanden sich im Stadium Ia-c (FIGO).

Wir überprüften einen Zusammenhang zwischen Art der Operation und der Rezidivrate, konnten aber keinen signifikanten Unterschied nachweisen ($p=0,241$). Unter den zehn Patientinnen, die organerhaltend operiert wurden, kam es nach einem medianen Follow-up von 82 Monaten zu einem Rezidiv (siehe Tabelle 26). Ein signifikantes Ergebnis bezüglich der Operationsprogredienz ist aus diesen Daten nicht abzuleiten.

Tab. 26: Operation im Stadium

Operation	Total	Rezidiv	Medianes Follow-up
Beidseitige Adnektomie und Hysterektomie	42	11	86 (0-315) Monate
Einseitige Adnektomie	10	1	82 (13-191) Monate

3.7.3 Behandlung in den fortgeschrittenen Stadien II-IV

Primär wurde die komplette Resektion des Tumors in den Stadien II-IV angestrebt, nur bei einer Patientin (Stadium IV) ergab sich nach Probelaaparatomie ein inoperabler Befund. Bei zwei Patientinnen wurde multiviszeral vorgegangen.

Bei Betrachtung der postoperativen Ergebnisse, ließ sich im Stadium II eine deutlich bessere Tumorreduktion als im fortgeschrittenen Stadium erreichen. (siehe Tabelle. 27)

Tab. 27: Fallübersicht, Operation im Stadium II-IV (FIGO)

FIGO	n	Alter	Art der Operation	Multiviszeral	Ergebnis
II	1	52	Z.n. nach HE, Adnektomie bds., Omentektomie, pelvine Lymphknoten	Nein	m.t.*
	2	66	Hysterektomie & Adnektomie bds., Omentektomie, pelvine & paraaortale Lymphonodektomie, Netz PE	Nein	m.t.*
	3	53	Hysterektomie & Adnektomie bds., pelvine Lymphknoten, Appendektomie	Nein	m.t.*
	4	42	Hysterektomie & Adnektomie bds., Omentektomie, Appendektomie	Nein	m.t.*
III	1	56	Debulking, Hysterektomie, Appendektomie, Omentektomie pelvine & paraaortale Lymphonodektomie	Nein	≤ 2 cm
	2	64	Hysterektomie & Adnektomie bds., pelvine Lymphonodektomie, Dickdarmresektion, Anus Praeter, Appendektomie	Ja	≤ 2 cm
	3	39	Hysterektomie & Adnektomie bds., Omentektomie, Appendektomie	Ja	≤ 2 cm
	4	75	Hysterektomie & Adnektomie bds., Dickdarmresektion, Appendektomie	Nein	≥ 2 cm
	5	39	Debulking, Appendektomie	Nein	≤ 2 cm
	6	36	Hysterektomie, Adnektomie unilateral, Omentektomie, pelvine & paraaortale Lymphonodektomie, Appendektomie	Nein	≤ 2 cm
IV	1	44	Hysterektomie & Adnektomie bds., Peritonealflüssigkeit für Zytologie	Nein	≤ 2 cm
	2	31	Probelaparatomie	Nein	≥ 2 cm

* m.t. = makroskopisch tumorfrei

Tab. 28: Operatives Ergebnis für alle Tumoren

Tumorrest	Häufigkeit	Prozent
Makroskopisch tumorfrei	54	83,1%
≤ 2 cm	8	12,3%
≥ 2 cm	2	3,1%
Keine Angabe	1	3,1%
Total	65	100%

Wir fanden außerdem einen starken Zusammenhang zwischen postoperativem Residualtumor und der Überlebensrate (siehe Abschnitt 3.14.3).

3.7.4 Omentektomie

Ein Omentektomie oder Gewebeprobe des Omentums wurde bei 21 Frauen durchgeführt. Bei drei Patientinnen (7%) wurde auch histopathologisch ein Befall bestätigt.

Tab. 29: Omentumbefall

FIGO Tumorstadium	Omentektomie oder Gewebeprobe	Positiver Befund
I	12	0
II	4	0
III	5	3
Gesamt	21	3

3.7.5 Lymphknotenstatus

Eine Lymphknotenexstirpation oder -biopsie wurde bei sieben Patientinnen durchgeführt. In der histologischen Untersuchung ergab sich bei zwei Frauen (29%) ein positiver Befund.

Tab. 30: Lymphknotenstatus

Tumorstadium FIGO	Lymphknotenexstirpation, -biopsie	Positiver Befund
I	3	0
II	1	0
III	3	2
Gesamt	7	2

Beide Patientinnen mit positiven Lymphknotenstatus verstarben neun Monate nach der Operation.

3.7.6 Appendektomie

Neun Patientinnen wurde die Appendix entnommen, ein Befall wurde histologisch jedoch nicht bestätigt.

Tab. 31: Appendektomie

Stadium	n
Ia	3
Ila	2
III	4

3.7.7 Makropathologie und Tumorrupturn

Bei 43 Patientinnen fanden wir Angaben zum makropathologischen Erscheinungsbild. 60,5% (n=26) fielen durch eine zystische Struktur auf.

Tab. 32: Intraoperatives Erscheinungsbild

Erscheinungsbild	Häufigkeit	Prozent
Mono-/polyzystisch	26	60,5%
Solide	11	25,6%
Kystomartig	2	4,6%
Adnexe unauffällig	4	9,3%
Total	42	100%

Bei insgesamt 59 Patientinnen fanden wir Angaben darüber ob es zur Ruptur kam oder der Tumor bei Resektion unversehrt blieb. Bei 28 Frauen wurde von einer Ruptur, einem Zerfall oder einer Punktion berichtet. Die Kapselruptur kann bereits präoperativ bestanden haben oder iatrogen verursacht sein. Nach Aktenlage wurde in 25 Fällen die Ruptur des Tumors während der Operation bemerkt, in zwei Fällen erwähnten die Operateure eine präoperative Tumorrupturn. Es bleibt jedoch unklar, bei welchen Patientinnen eine spontane Ruptur schon vor der Operation stattgefunden gefunden hatte. Zweimal wurde der Tumor punktiert, wohl unter der Annahme, dass es sich um eine gutartige Zyste des Ovars handelte. In vier Fällen war die Konsistenz des Tumors so fragil, dass von einem regelrechten Zerfall des Tumors berichtet wurde. Bei zwei Patientinnen wurden die Operateure durch den spontanen Zerfall an ein Kystom erinnert, weshalb sie den Begriff „kystomartig“ verwendeten. Diese Frauen verstarben innerhalb von sechs Monaten.

Nur in zwei Fällen lag uns das Ergebnis einer zytologischen Untersuchung der Peritonealflüssigkeit vor. Wir verglichen die Überlebenszeiten zwischen den Patientengruppen mit und ohne Tumorrupturn.

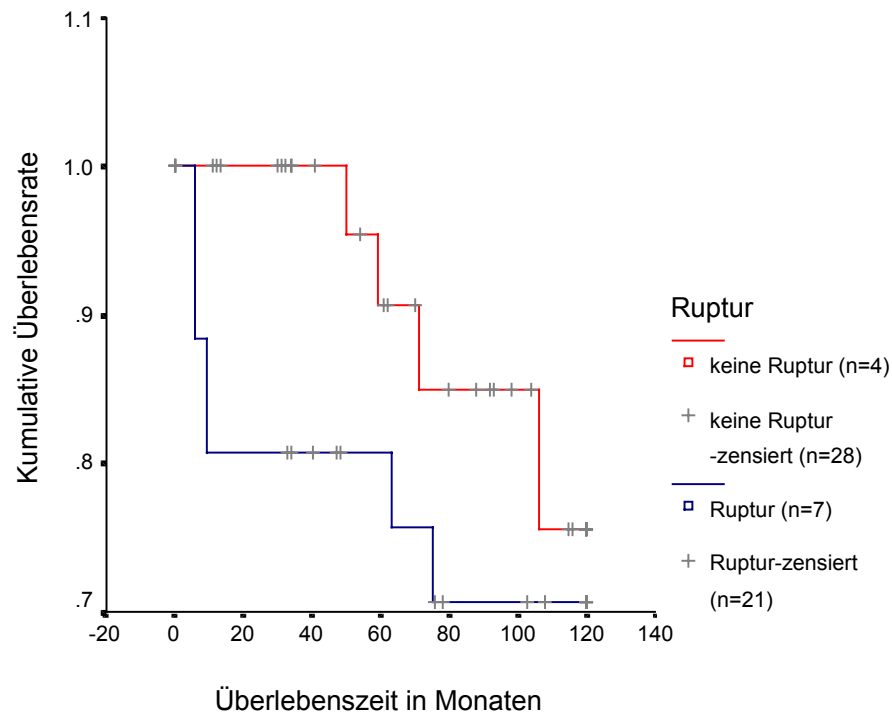


Abb. 6: Tumorruptur und Überlebenszeit

Im Log-Rank-Test erwiesen sich diese Ergebnisse als nicht signifikant ($p=0,247$).

Tab. 33: Tumorruptur

	Häufigkeit	Prozent
Resektion in toto (Tumor unversehrt)	32	49,2%
Ruptur des Tumors (spontan, präoperativ oder iatrogen)	21	32,3%
Intraoperativ punktiert	2	3,1%
Regelrechter Zerfall	4	6,2%
Unzureichende oder keine Angaben	6	9,2%
Total	65	100%

3.8 Zytostatische Chemotherapie

3.8.1 Chemotherapie bei Ersterkrankung

Eine Chemotherapie wurde bei Ersterkrankung bei 18 Frauen (28%) im Anschluss an eine operative Therapie durchgeführt. Das mediane Follow-up betrug 98 Monate (6-189), bei einer Patientin war ein Follow-up nicht möglich. Insgesamt wurden neun verschiedene Therapieregime eingesetzt, siehe Tabelle 35.

Tab. 34: Chemotherapie und Stadium

FIGO	n	Chemotherapie erhalten	Prozent im jeweiligen Stadium
I	52	9	17%
II	5	3	60%
III	6	5	83%
IV	2	1	50%

Tab. 35: Chemotherapie bei Ersterkrankung

Art der Chemotherapie	Häufigkeit
Keine	47
Carboplatin/Cisplatin und Cyclophosphamid	6
Cyclophosphamid, Methotrexat, und 5-Floururacil	4
Vincristin, Cyclophosphamid und Adriamycin/Dactinomycin	3
Cyclophosphamid	1
Cisplatin, Bleomycin und Etoposid	1
Carboplatin und Etoposid	1
Carboplatin und Paclitaxel	1
Actinomycin, Cyclophosphamid und 5-Floururacil	1

Zwei bis sechs, mediane 4 Zyklen wurden appliziert. In zwei Fällen wurde ein Abbruch wegen Tumorprogredienz und myelotoxischer Nebenerscheinungen dokumentiert, detaillierte Angaben wurden nicht gemacht.

Tab. 36: Chemotherapie

	Total	Prozent
Chemotherapie	18	27,7%
Keine Chemotherapie	47	72,3%
	65	100%

Wir untersuchten den Einfluss der adjuvanten Chemotherapie auf das Überleben.

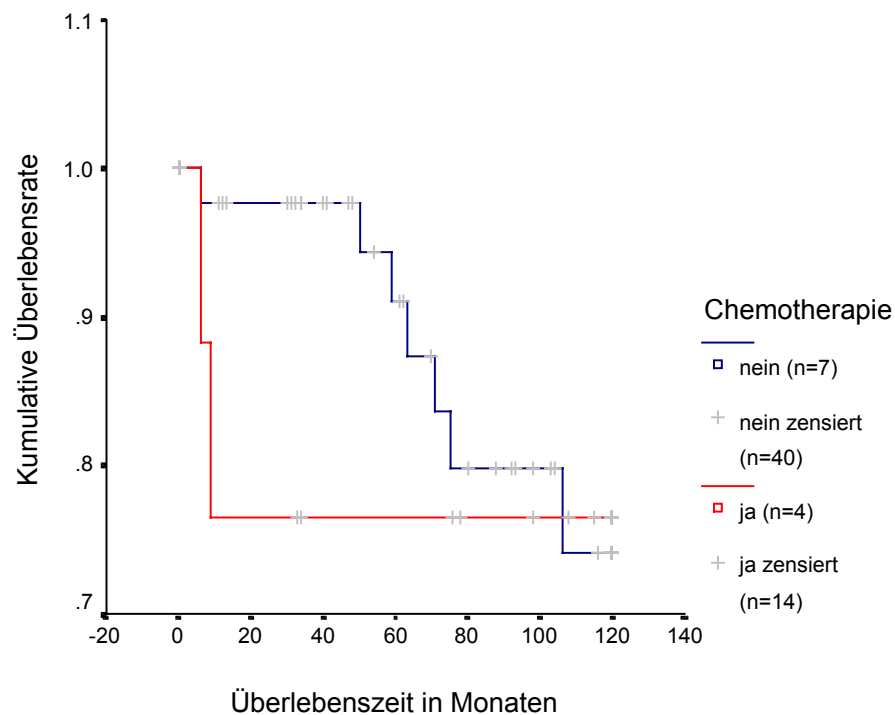


Abb. 7: Chemotherapie und Überleben ($p=0,62$)

Nach Überprüfung mit dem Log-Rank-Test ergab sich ein p-Wert von 0,62 (nicht signifikant). Es ist anzumerken, dass unsere Datenlage eine weitere Stratifizierung des Patientenkollektivs nach jeweiligem Stadium und weiteren Kofaktoren nicht zuließ.

Bei neun Patientinnen enthielt die Chemotherapie Platinkomponenten (siehe Tab 37).

Tab. 37: Platinhaltige Kombinationschemotherapien

Platinhaltig?	Häufigkeit	Prozent
Ja	9	50 %
Nein	9	50 %
Total	18	100.0

Ein Unterschied der Überlebenszeiten zwischen der Behandlung mit platinhaltigen versus nicht-platinhaltigen Substanzen erwies sich im Log-Rank Test als nicht signifikant ($p=0,3$).

3.8.2 Chemotherapie im Stadium I

Neun Patientinnen erhielten eine adjuvante Chemotherapie im Stadium FIGO I. Dabei wurden verschiedene Polychemotherapien appliziert. In zwei Fällen enthielten diese platinhaltige Komponenten. Alle Patientinnen wurden zuvor radikal operiert, d.h. sie unterzogen sich einer Hysterektomie und bilateralen Adnektomie. Das mediane Follow-up betrug 161 Monate (Spannbreite, 33-189).

Bei zwei der neun Frauen (22%) kam es nach Behandlung mit nicht-platinhaltigen Kombinationen zum Rezidiv. Einen Vergleich der Überlebenszeiten im Stadium I zwischen den Patientinnen mit und ohne adjuvante Chemotherapie ergab kein signifikantes Ergebnis ($p=0,23$).

Tab. 38: Adjuvante Chemotherapie im Stadium Ia-c

Art der Therapie	n	Zyklen	Überleben in Monaten
Carboplatin und Etoposid	1	6	RF* 76
Carboplatin und Cyclophosphamid	2	3 und 6	RF* 33 und 108
Cyclophosphamid, Vincristin, Adriamycin	1	3	RF* 161
Cyclophosphamid, Methotrexat und 5-Floururacil	4	2-6	LR* 180 und 115 RF* 148 und 189
Cyclophosphamid	1	6	RF 164

*LR: am Leben mit Rezidiv, RF: Rezidivfrei

3.8.3 Chemotherapie im fortgeschrittenen Stadium und in der Rezidivsituation

16 Patientinnen mit Tumoren im Stadium II-IV ($n=19$) und in der Rezidivsituation ($n=6$) erhielten nach Operation eine zytostatische Anschlusstherapie. Das mediane Follow-up betrug 78 Monate (Spannbreite, 5-155 Monate). Bei einer Frau war ein Follow-up nicht möglich. Das mediane Alter der Patientinnen betrug 47,5 Jahre (Spannbreite 31-75).

Tab. 39: Chemotherapie im Stadium I-IV und bei Rezidiv

Stadium *(FIGO)	Operation	Tumorrest	Chemo	Zyklen	Follow-up, Monate	Status	Rezidiv- intervall
II	TAH+BSO+APP	makroskopisch tumorfrei	Dactinomycin, Cyclophosphamid und 5 FU	6	98	ohne Rezidiv	.
II	TAH+BSO+APP +OMENT	makroskopisch tumorfrei	Actinomycin, Cyclophosphamid und 5 FU	6	78	ohne Rezidiv	.
II	TAH+BSO +OMENT+LYMPHO	makroskopisch tumorfrei	Carboplatin und Taxol	6	34	Lebend mit Rezidiv	19
III	TAH+BSO +OMENT+LYMPHO	< 2 cm	Cisplatin und Cyclophosphamid	3	9	verstorben	
III	TAH+BSO +OMENT+APP +LYMPHO	< 2 cm	Carboplatin und Cyclophosphamid	3	9	verstorben	.
III	AORT. LYMPH	< 2 cm	Cisplatin und Cyclophosphamid	6	132	Lebend mit Rezidiv	93
III	TAH+BSO +OMENT+APP+ LYMPHO	< 2 cm	Cisplatin, Etoposid und Bleomycin	6	0	unbekannt	.
III	DEBULKING BECKEN	makroskopisch tumorfrei	Carboplatin und Cyclophosphamid	2	6	verstorben	.
III	TAH+BSO OMENT+APP+ DARMRESK.	makroskopisch tumorfrei	Cisplatin und Cyclophosphamid	4	6	Lebend mit Rezidiv	.
IV	INOPERABEL	> 2cm	Vincristin, Cyclophosphamid und Adriamycin	3	5	verstorben	.
Rezidiv	DEBULKING, INFILTRATION BAUCHDECKE	makroskopisch tumorfrei	Carboplatin und Cyclophosphamid	4	95	Lebend mit Rezidiv	57
Rezidiv	TAH, DEBULKING, SIGMOIDEK	makroskopisch tumorfrei	Carboplatin und Cyclophosphamid	6	63	verstorben	27
Rezidiv	DEBULKING+ OMENT+APP+ PELVINE LYMPH	makroskopisch tumorfrei	Carboplatin und Cyclophosphamid	6	86	Lebend mit Rezidiv	?
Rezidiv	DEBULKING+ RETROPERIT.	makroskopisch tumorfrei	Cisplatin, Etoposid und Bleomycin	2	145	Lebend mit Rezidiv	32
Rezidiv	DEBULKING+OMENT	makroskopisch tumorfrei	Cisplatin, Vinblastin und Bleomycin	3	85	Lebend mit Rezidiv	60
Rezidiv	DEBULKING BIS RIPPENBOGEN	makroskopisch tumorfrei	Cyclophosphamid und 5- FU	5-FU Dauerinf usion	155	verstorben	36

TAH: Transabdominale Hysterektomie, BSO: Bilaterale Salpingoophorektomie, OMENT: Omentektomie,
APP: Appendektomie, LYMPH: Lymphonodektomie

Bei 12 dieser Frauen (75%) kamen platinhaltige Polychemotherapien zum Einsatz.

Wir selektierten die 11 Patientinnen mit Rezidiv oder im fortgeschritten Stadium, die mit platinhaltigen Substanzen behandelt worden waren. Die durchschnittliche Beobachtungszeit betrug 67 Monate, der Median 63 Monate (Spannbreite, 6-145). Alle Patientinnen im Stadium III waren in dieser Zeit am Rezidiv erkrankt. Das Gesamtüberleben betrug 61% nach 10 Jahren, der Median wurde nicht erreicht.

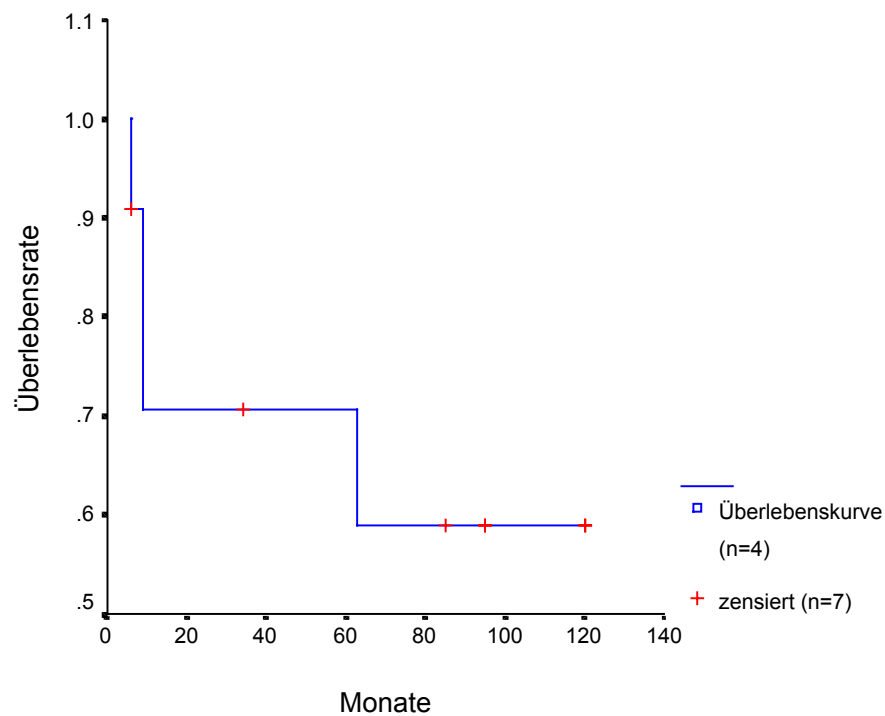


Abb. 8: Überlebensrate bei 11 Patientinnen nach platinhaltiger Chemotherapie

3.9 Strahlentherapie

Acht (12,3%) der Patientinnen erhielten postoperativ eine Strahlentherapie. Bei drei dieser Frauen wurde die Strahlentherapie primär wegen eines Adenokarzinoms des Endometriums durchgeführt (siehe Tab. 40).

Tab. 40: Radiotherapie

FIGO	Art der Radiotherapie	Überleben (Monate)
I	Cobalt-60, 50 Gy perkutan	164 mit Rezidiv
	40 Gy perkutan	161 rezidivfrei
	40 Gy perkutan	189 rezidivfrei
	Perkutan wegen Adenokarzinoms des Uterus	180 rezidivfrei
	Afterloading vaginal wegen Adenokarzinoms des Uterus	148 rezidivfrei
	Afterloading vaginal wegen Adenokarzinoms des Uterus 20 Gy	Keine Angabe
II	Perkutan und Afterloading 20 Gy	78 rezidivfrei
IV	40 Gy, perkutan	6 verstorben

Auch in der Rezidivsituation wurde bestrahlt (siehe Tab 41)

Tab. 41: Bestrahlung in der Rezidivsituation

Art der Radiotherapie	Überleben (Monate)
40 Gy perkutan, sakral	95 mit Rezidiv
Parametrial 42 Gy	120 mit Rezidiv
50,4 Gy	39 mit Rezidiv
Keine Angabe	103 mit Rezidiv
Vaginale Radiumeinlage	2 Verstorben

3.10 Andere Therapien

Nur eine Patientin erhielt eine postoperative Therapie (FIGO Ia) mit Tamoxifen und Anastrozol, die sequentiell erfolgte. Diese Patientin blieb nach einem Follow-up von 54 Monaten rezidivfrei.

3.11 Rezidiv

Bei 19 Patientinnen kam es zum Rezidiv. Durchschnittlich betrug das krankheitsfreie Intervall 67 Monate, der Median lag bei 55 Monaten (Spannbreite, 3-221). Die Berechnung der Rezidivrate erfolgte nach Kaplan-Meier und betrug 43% nach 10 Jahren (Abb. 9).

Tab. 42: Krankheitsfreies Intervall in Monaten

n	19
Durchschnitt	69,4 Monate
Median	60 Monate
Minimum	3 Monate
Maximum	221 Monate

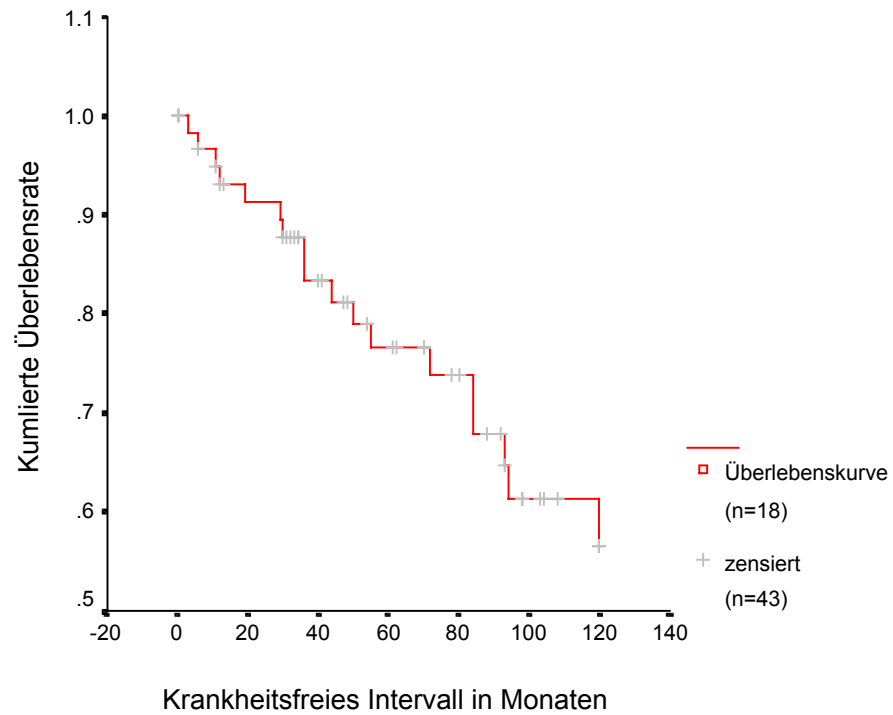


Abb. 9: : Rezidivrate

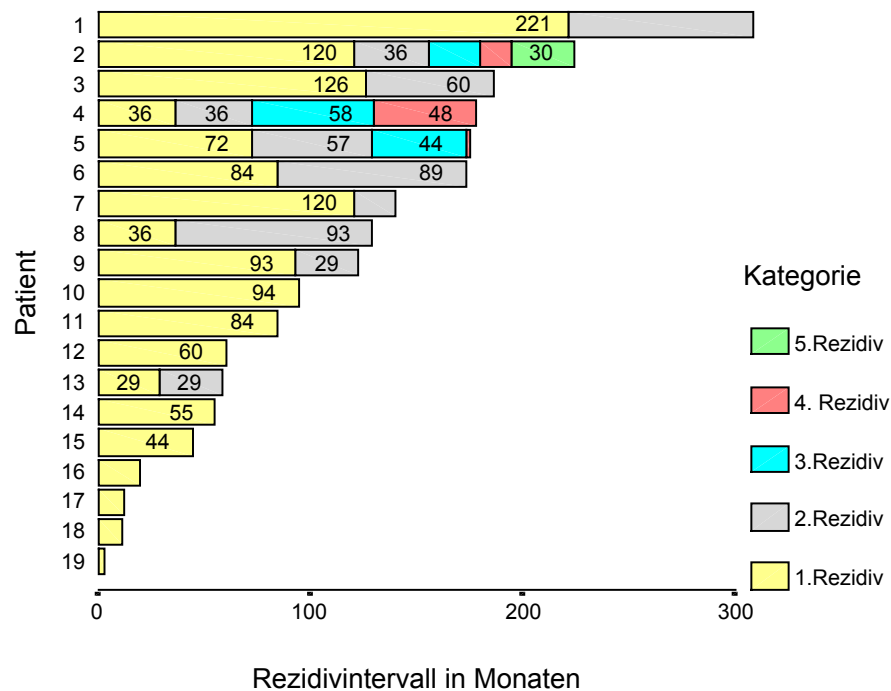


Abb. 10: : Krankheitsfreie Intervalle in Monaten

Nach statistischer Überprüfung der Unterschiede zwischen den krankheitsfreien Intervallen nach dem ersten, zweiten, dritten und vierten Rezidiv (siehe Tab. 43 und Abb. 11) mit dem Friedman-Test ergab sich ein p-Wert von 0,537 (nicht-signifikant). Die Überprüfung ob es einen Unterschied nur zwischen dem ersten und zweiten Rezidivintervall gab, ergab einen grenzwertig signifikantes Ergebnis (Wilcoxon-Test) hier betrug die Irrtumswahrscheinlichkeit $p=0,05$ (siehe Tab. 43).

Tab. 43: Krankheitsfreies Intervall in Monaten

Patientin	1. Rezidiv	2. Rezidiv	3. Rezidiv	4. Rezidiv
n	19	10	3	3
Durchschnitt	68,9	53,6	42	21,3
Median	55	46,5	44	14
Mittlerer Rang (Friedman-Test)	3,17	2,50	2,67	1,67

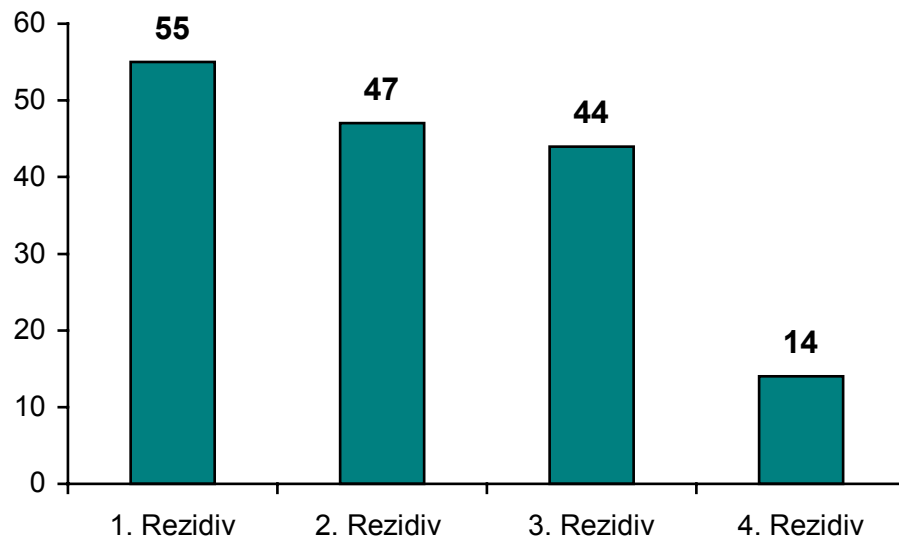


Abb. 11: Medianes krankheitsfreies Intervall in Monaten

3.11.1 Überleben nach Rezidiv

Die kumulierte Überlebensrate (Kaplan-Meier) nach Auftreten des ersten Rezidivs betrug 56,8%, nach 10 Jahren. Die durchschnittliche Überlebenszeit betrug 82 Monate, der Median wurde nach 120 Monaten noch nicht erreicht.

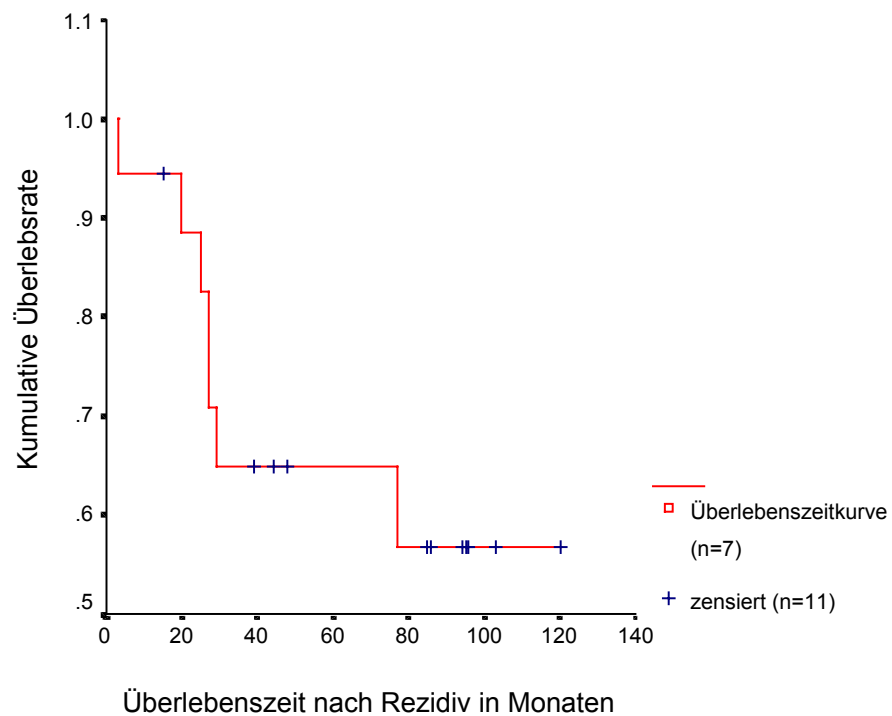


Abb. 12: Überlebensrate nach Auftreten des ersten Rezidivs

3.11.2 Lokalisation von Rezidiven

Rezidive können im kleinen Becken oder extrapelvin, zumeist in der Bauchhöhle entstehen. Fernmetastasen in Lunge oder Skelett traten nur bei einer Patientin auf. Bei einer Frau rezidierte der Tumor in der Leiste. Ein paraaortaler oder pelviner Lymphknotenbefall wurde nur bei einer Patientin mit Rezidiv betätigt, allerdings ist nach Aktenlage auch nur bei zwei Frauen eine retroperitoneale Lymphonodektomie durchgeführt worden. Je nach Höhe der befallenden Organe haben wir so eine anatomische Einteilung in vier Abschnitte vorgenommen: supradiaphragmal, extrapelvin-abdominal, pelvin und inguinal.

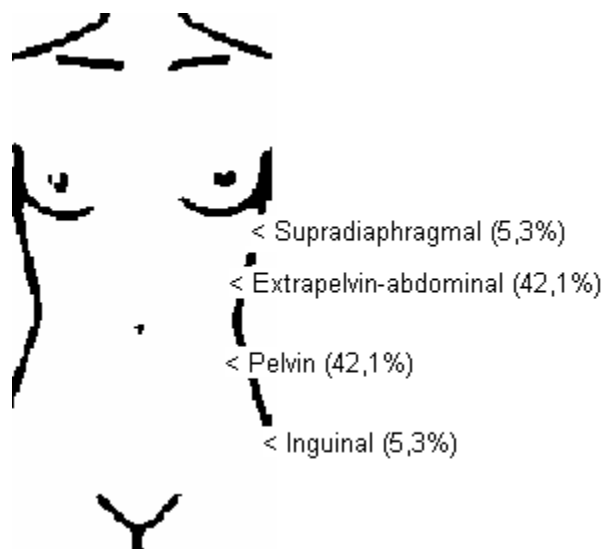


Abb. 13: Lokalisation von Rezidiven (n = 18)

Tab. 44: Lokalisation bei Erstrezidiv

Supradiaphragmal	1	5,3
Extrapelvin-abdominal	8	42,1
Pelvin	8	42,1
Inguinal	1	5,3
Fernmetastase (ossär)	1	5,3

Wir überprüften den Zusammenhang zwischen Lokalisation und Überlebenszeit nach Erstrezidiv (siehe Abb. 14). Diese Ergebnisse erwiesen sich im Log-Rank-Test als nicht signifikant ($p=0,228$).

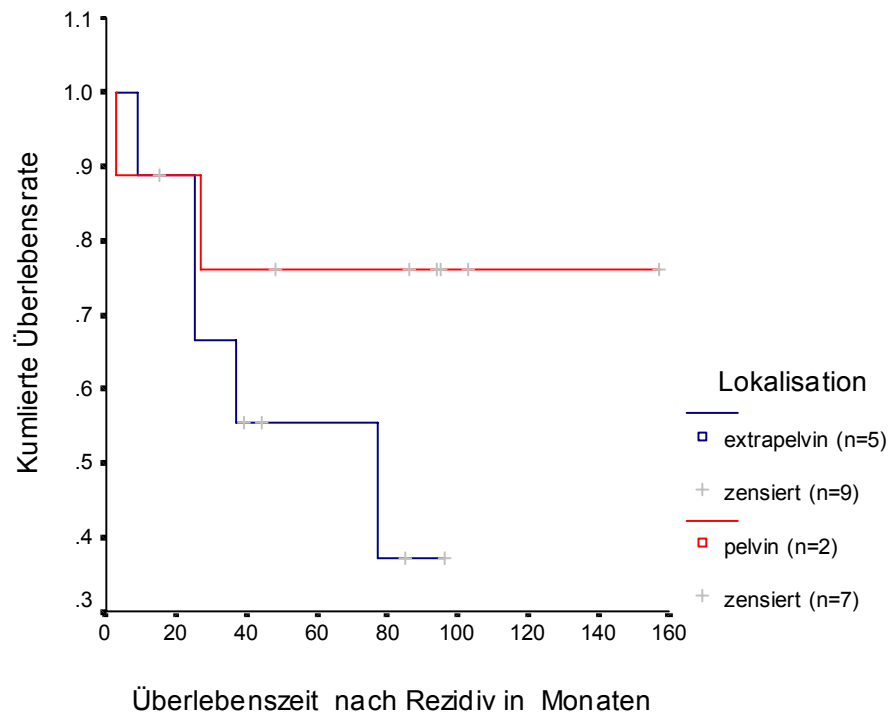


Abb. 14: Überleben pelvin (n=9) versus extrapelvin (n=14)

3.12 Allgemeine Daten zur Pathologie

3.12.1 Tumorgroße

Wir entnahmen die Größe der Tumoren den histopathologischen Befunden, eine Angabe, die uns bei 58 Patientinnen zur Verfügung stand. Wir benutzten jeweils den größten Durchmesser zur statistischen Auswertung. Durchschnittlich betrug die Größe 10,6 cm, der Median lag bei 10 cm (Spannbreite, 0,6-28), siehe Tabelle 45. Auch nach Überprüfung mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test erwiesen sich die Werte als normalverteilt.

Tab. 45: Tumorgroße in Zentimeter

n	Minimum	Maximum	Durchschnitt	Median	Standardabweichung
58	0,6 cm	28 cm	10,6 cm	10 cm	6,36 cm

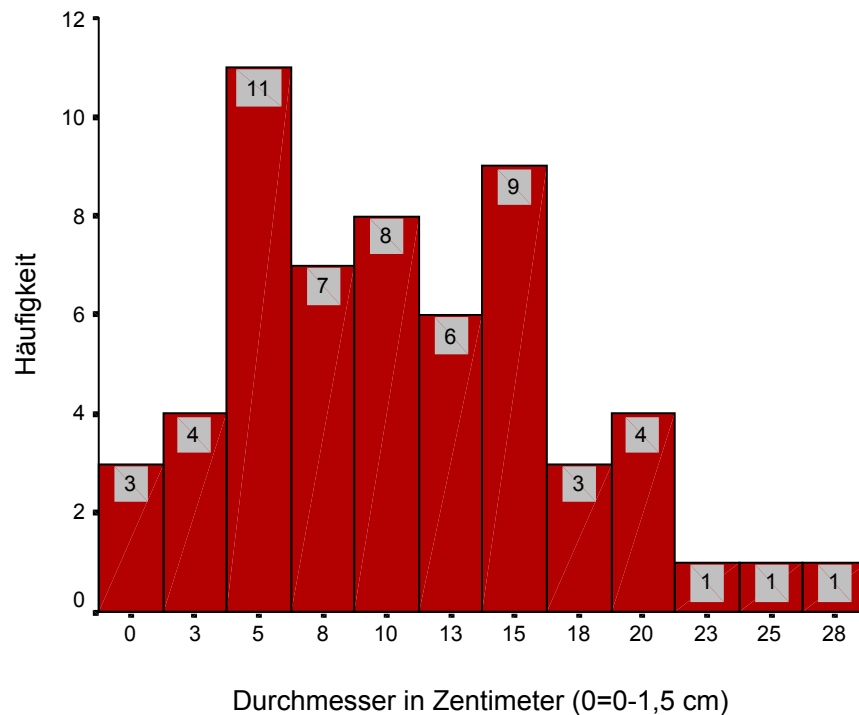


Abb. 15: Tumorgröße

3.12.2 Mitoserate

Bei 37 Patientinnen wurde die Mitoserate vom Pathologen beschrieben. Wir unterschieden zwischen „hoher“ und „niedriger Mitoserate. 5/10 mitotische Figuren oder mehr im HPF (High Power Field) entsprachen einer erhöhten mitotischen Aktivität. Beschreibungen wie, „mäßige“ Mitoserate oder ähnliche, wurden als „niedrige Mitoserate interpretiert.

Tab. 46: Mitoserate

	Häufigkeit	Prozent
niedrige/mäßige Mitoserate	27	41.5%
erhöhte Mitoserate	10	15.4%
Keine Angabe	28	43%
Gesamtzahl	65	100%

Wir überprüften den Zusammenhang zwischen Mitoserate und Stadium mit dem Chi-Quadrat-Test. Nach Pearson ergab sich ein sehr signifikanter Chi-Quadrat-Wert von $p=0,04$, im Fisher-Test ergab sich ein signifikanter Wert von $p=0,014$.

Tab. 47: Mitoserate in Abhängigkeit vom Stadium

FIGO		Niedrige oder mäßige Mitoserate	hohe Mitoserate
Stadium I	Anzahl	26	6
	Erwartete Anzahl	23,4	8,6
Stadium II-IV	Anzahl	1	4
	Erwartete Anzahl	3,6	1,4

Wir bestimmten das Ausmaß dieser Assoziation und es ergab sich sowohl nach Pearson's als auch nach Spearman mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,472 eine geringe Korrelation, die sich als sehr signifikant erwies ($p=0,003$).

3.12.3 Tumorgroße und Mitoserate

Wir untersuchten weiter, ob ein Zusammenhang zwischen Tumorgroße und Mitoserate bestand. Es ergab sich ein Unterschied von 1,5 cm, der sich als nicht signifikant erwies ($p=0,5$).

Tab. 48: Mitoserate und Tumorgroße

Mitose	n	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler
hohe Mitoserate	9	12,1	5,18	1,7
niedrige Mitoserate	27	10,5	6,44	1,24

3.12.4 Überlebenszeit und Mitoserate

Nach Kaplan-Meier analysierten wir den Zusammenhang zwischen Mitoserate und Überlebenszeit.

Hier waren die Unterschiede hochsignifikant ($p=0,000$). Die Überlebensrate betrug 100% nach 120 Monaten bei einer niedrigen bis mäßigen Mitoserate.

Eine hohe Mitoserate geht in unserer Studie somit mit einer deutlich schlechteren Prognose einher.

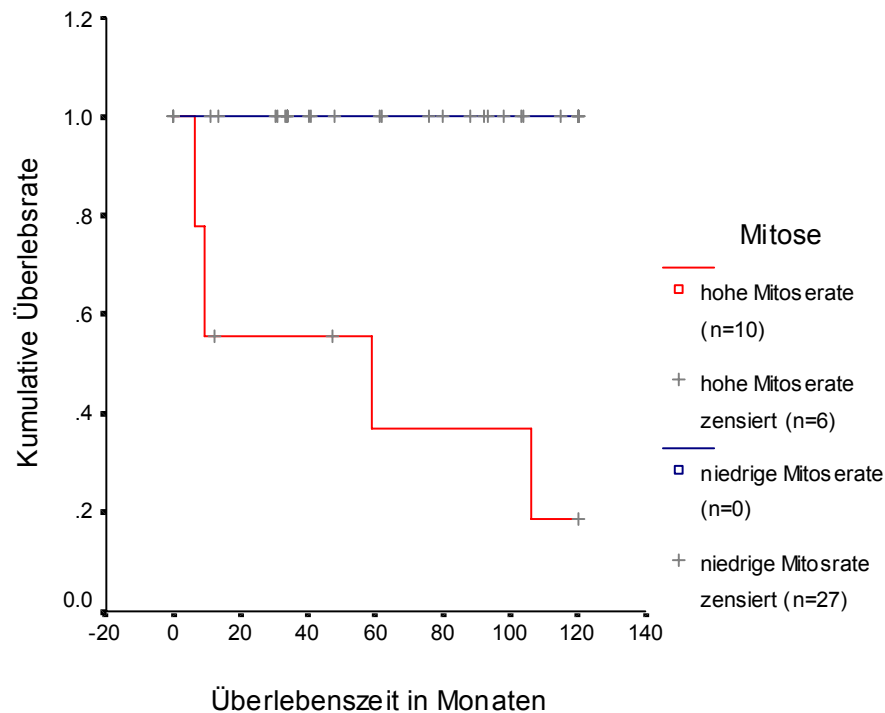


Abb. 16: Überlebenszeit und Mitoserate (p=0,000)

3.12.5 Östrogenbedingte Veränderungen am Endometrium

Bei 41 Patientinnen verfügten wir über den histologischen Befund des Endometriums. Was als Hyperplasie I-II oder einfach als Veränderung im Sinne eines hochaufgebauten Endometrium diagnostiziert wurde, fassten wir als „östrogenbedingte Veränderung“ zusammen.

Eine Hyperplasie III Grades oder ein Adenokarzinom wurde bei fünf Frauen histologisch diagnostiziert.

Tab. 49: Östrogenbedingte Veränderung am Endometrium

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente
Östrogenbedingte Veränderung	32	49,2%	78%
Karzinom	5	7,7%	12,2%
unauffällig	4	6,2%	9,8%
Keine Angaben	24	36,9%	-
Total	65	100%	100%

3.13 Tumormarker und Hormonstatus

Tumormarker wurden äußerst selten bestimmt und nicht in unserer Auswertung aufgenommen. Gleiches gilt für Hormonbestimmungen aus dem Serum

3.14 Überlebenszeiten

Die folgenden Berechnungen stützen sich auf Daten, die multizentrisch erhoben wurden (siehe Abschnitt 2.1). Von 65 Patientinnen, die zwischen 1968 und 2000 erstmalig am Granulosazelltumoren erkrankten, wurden Follow-up Daten bis zum 1. Juli 2001 berücksichtigt. Das mediane Follow-up betrug 75 Monate, mit einer Spannweite bis zu 315 Monaten. Überlebenszeiten wurden nach der Kaplan-Meier Methode bestimmt (siehe Abschnitt 2.4).

Die kumulierte Fünfjahres-Überlebensrate für alle Fälle betrug 87%, die Zehnjahres-Überlebensrate lag bei 76%.

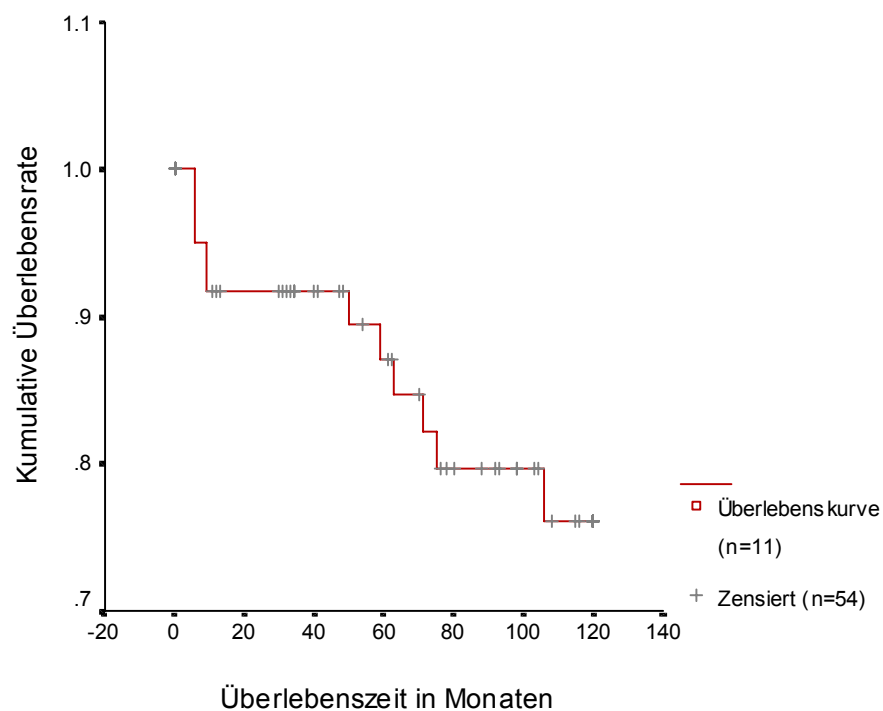


Abb. 17: Gesamtüberlebenszeiten nach Kaplan-Meier im Zeitraum von 10 Jahren

3.14.1 Alter und Überleben

Wir verglichen die Gruppe der unter 50-jährigen mit den Patientinnen, die älter als 50 Jahre waren (siehe Abb.18). Wir fanden keinen signifikanten Unterschied bezüglich der Überlebenszeiten nach Überprüfung mit dem Log-Rank-Test ($p=0,448$).

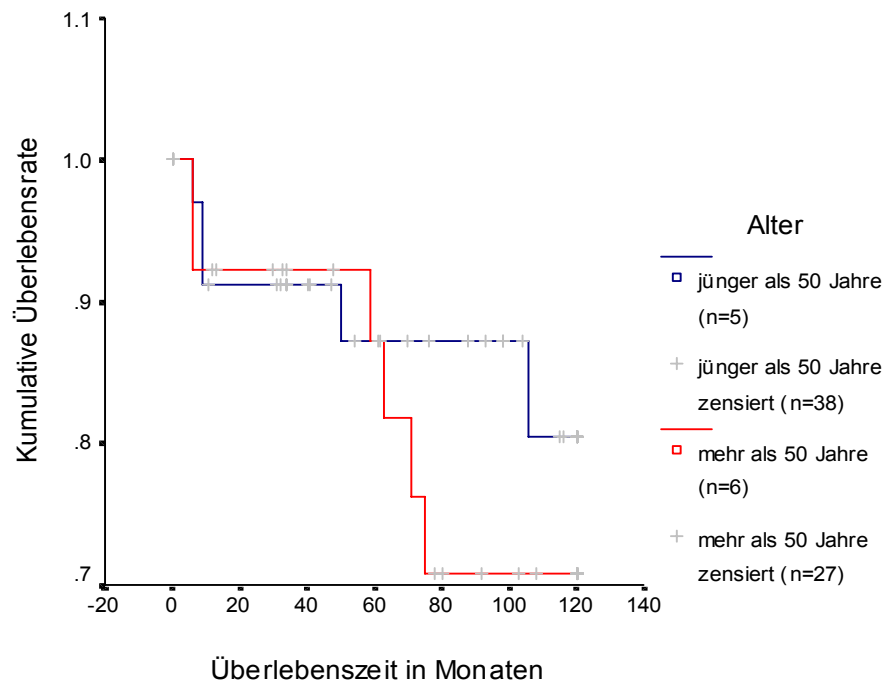


Abb. 18: Überlebenszeiten und Alter

3.14.2 Überlebenszeit und Tumorstadium

Wir untersuchten die Überlebenszeiten im jeweiligen Tumorstadium I-IV (FIGO). Die kumulierten Überlebensraten im Stadium I betrugen 87,2%, Im Stadium II, 75%, im Stadium III, 20% und im Stadium IV, 0% nach 10 Jahren.

Tab. 50: Kumulierte Fünf- und Zehnjahresüberlebensraten

Stadium (FIGO)	n	5-Jahresüberleben	10-Jahresüberleben
I	52	95%	87%
II	5	75%	75%
III	6	40%	20%
IV	2	50%	0%

Da nur wenige Frauen in den fortgeschrittenen Tumorstadien II-IV diagnostiziert wurden, fassten wir diese zu einer Gruppe zusammen, um den Zusammenhang zwischen Stadium und Prognose zu verdeutlichen (siehe Abb. 19). Die geschätzte, durchschnittliche Überlebenszeit betrug nach dieser Auswertung (Kaplan-Meier) 113 Monate im Stadium I und 67 Monate im Stadium II-IV. Die Signifikanzprüfung mit dem Log-Rank-Test ergab einen hochsignifikanten Wert ($p=0,000$).

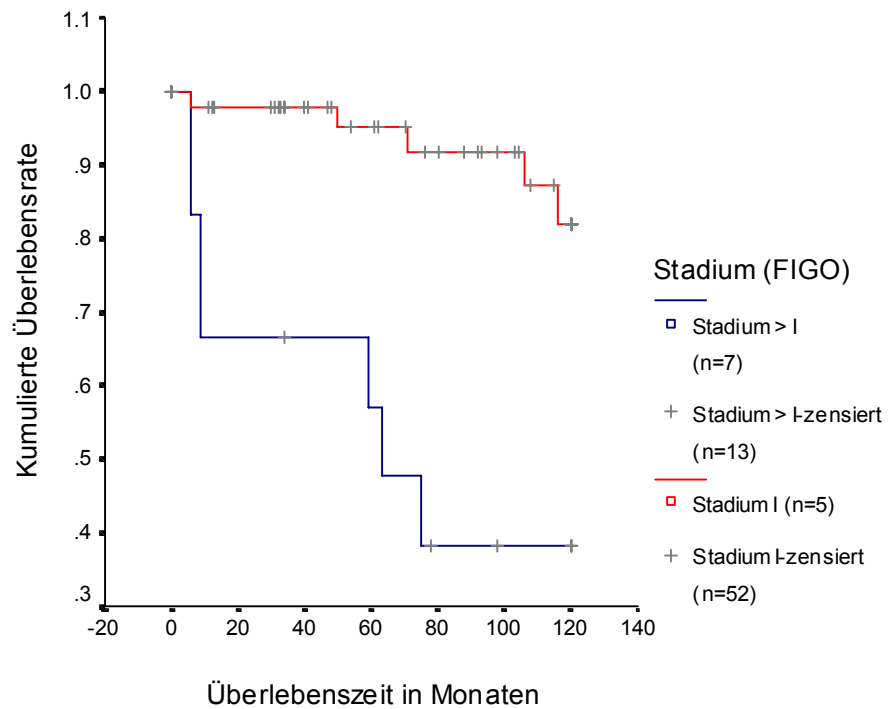


Abb. 19: Überlebensfunktion Tumorstadium I versus II-IV ($p=0,000$)

3.14.3 Überlebenszeit und Tumorrest

Wir überprüften den Zusammenhang zwischen postoperativer Tumorlast und Überlebenszeit im fortgeschrittenen Stadium. 54 Patientinnen waren makroskopisch tumorfrei, bei 10 Patientinnen war eine komplette Tumorresektion nicht möglich. Nach Überprüfung mit dem Log-Rank-Test erwiesen sich auch diese Unterschiede als hochsignifikant ($p<0,001$).

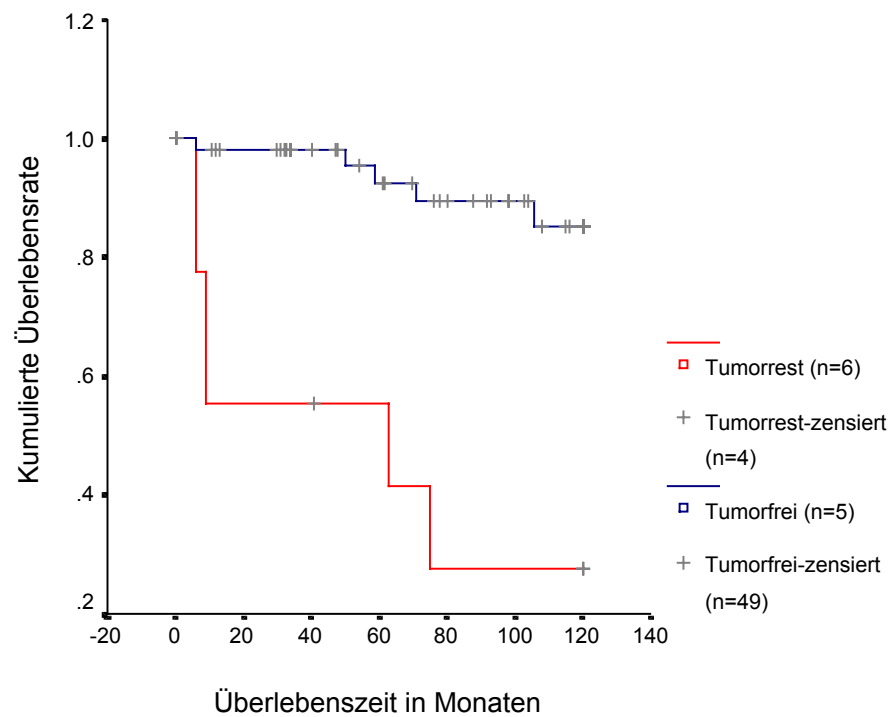


Abb. 20: Tumorrest und Überleben

3.14.4 Prognosefaktoren

Wir überprüften das Überleben, wenn alle drei Risikofaktoren (Residualtumor, Stadium und Mitoseindex) zusammen auftraten, im Vergleich zu der Gruppe, bei denen weniger als drei Prognosefaktoren auftraten.

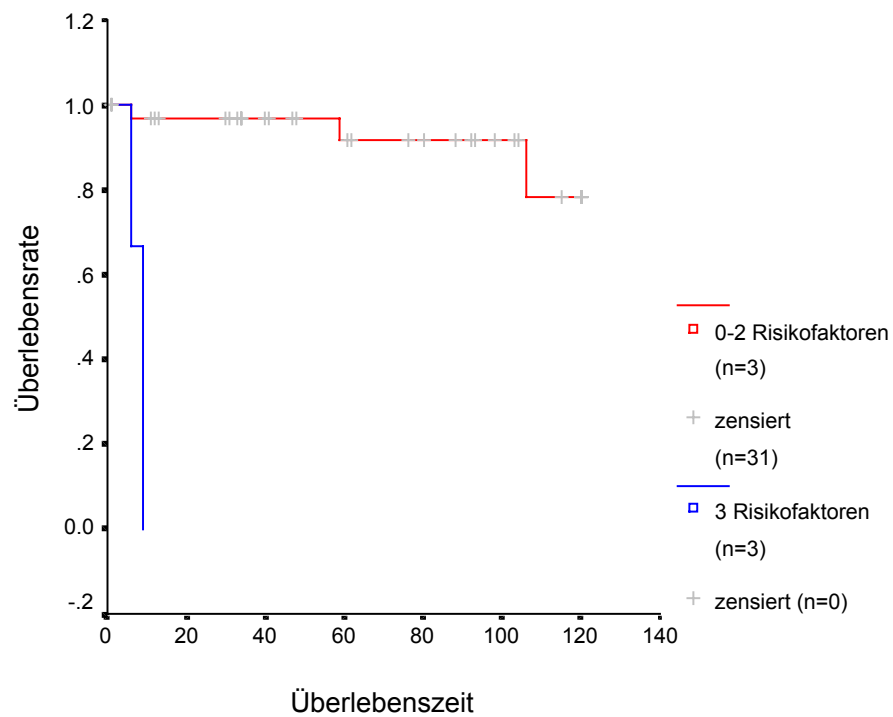


Abb. 21: Prognosefaktoren

Diese Ergebnisse erwiesen sich als hoch-signifikant ($p < 0,001$) im Log-Rank-Test. Es ist allerdings anzumerken, dass bei nur drei Patientinnen alle drei Prognosefaktoren gleichzeitig auftraten. Das mediane Überleben in dieser Gruppe lag bei 9 Monaten (Spannbreite, 6-9).

4 Diskussion

4.1 Einleitung

In der Bundesrepublik Deutschland existieren keine repräsentativen Studien zum Granulosazelltumor des Ovars, wir erhoben daher in einer retrospektiven, klinischen Studie Daten von 65 Patientinnen, die zwischen 1986 und 2000 erstmalig an einem Granulosazelltumor erkrankten. Wir fanden Übereinstimmungen mit Ergebnissen anderer Studien, was allgemeine klinische Daten, wie Altersverteilung und klinische Präsentation betrifft (12;13;35;40;70;81;89;103). Trotz chronischer Blutungsstörungen verzögerte sich die Diagnosefindung bei einigen Patientinnen um bis zu zwei Jahre. Die Prognose ist insgesamt gut, mit einer Fünfjahresüberlebensrate von 87% und einer Zehnjahresüberlebensrate von 76%. Im Stadium I beträgt die Zehnjahresüberlebensrate 87%, im fortgeschrittenen Tumorstadium ist sie schlechter, mit 75% im Stadium II, 20% im Stadium III und 0% im Stadium IV.

Das Stadium bei Erstdiagnose und die Mitoserate erwiesen sich als wichtigste Prognosefaktoren. Auch ein postoperativer Residualtumor wirkte sich negativ auf das Überleben aus.

Die Rezidivrate von 42% ist im Vergleich zu anderen Studien hoch, wenn sie über einen Beobachtungszeitraum von zehn Jahren nach Kaplan-Meier kumuliert werden.

Therapiestandards existieren nicht, kein Zweifel jedoch besteht am Nutzen einer möglichst vollständigen Tumorresektion (24;89;90;93;100). In der Literatur werden bei fortgeschrittenen Tumoren und in der Rezidivsituation platinhaltige Polychemotherapien propagiert (3;20;24;25;43;51;60;85;86;108). Dieses geschieht auf der Grundlage von retrospektiven Untersuchungen mit kleinen Fallzahlen und Kasuistiken. Der Stellenwert der Strahlentherapie ist unklar. Randomisierte, prospektive Studien zur Chemo- oder Strahlentherapie existieren nicht.

4.2 Literaturrecherche

Zur systematischen EDV-gestützten Literaturrecherche in den Jahren 1960-2001 benutzten wir die Datenbanken Medline, Cochrane und Embase und werteten unsere Daten vor dem Hintergrund bisher veröffentlichter Studienergebnisse aus. Wichtige Literaturstellen aus früherer Zeit entnahmen wir Literaturverzeichnissen anderer Publikationen und Monographien. Vergleichsdaten bezogen wir aus anderen retrospektiven, klinischen Studien (siehe Tab. 51).

Tab. 51: Relevante retrospektive Studien zum Granulosazelltumor

Autor	Jahr	Land	Anzahl der Pat.	Zeitraum
Fox et al. (40)	1975	UK	92	1984-1973
Pankratz et al. (83)	1978	USA	61	1944-1974
Stenwig et al. (103)	1979	USA	118	1956-1972
Evans et al. (35)	1980	USA	118	1910-1972
Ohel et al. (81)	1983	Israel	172	1960-1975
Malmström et al. (70)	1994	Schweden	54	1953-1987

Miller et al. (74)	1997	USA	70	1958-1993
Savage et al. (89)	1998	UK	62	1969-1995
Aboud et al. (1)	1997	UK	16	1970-1995
Cronje et al. (28)	1999	USA	97	Keine Angabe
Lauszus et al. (65)	2001	Dänemark	49	1962-1996
Charité	2001	BRD	65	1968-2000

Wenige Veröffentlichungen liegen aus dem deutschen Sprachraum vor. Von historischer Bedeutung ist dabei eine Veröffentlichung von Rokitsansky, der Granulosazelltumoren erstmals 1859 erwähnte (88). Schweppe et al. (91), untersuchten klinische Daten von Patientinnen mit Granulosazelltumoren. Alberti et al. berichteten über die postoperative Strahlenbehandlung von 12 Patientinnen (5). Eine jüngere prospektive Studie an 33 Patientinnen von Calaminus et al. beschränkt sich auf juvenile Granulosazelltumoren (20).

4.3 Epidemiologische Daten

Mit einem durchschnittlichen Alter von 51,3 Jahren sind insbesondere Frauen nach der Menopause betroffen. Es befanden sich zwei pädiatrische Patientinnen (5%) in unserem Patientenkollektiv.

Unsere Daten stimmen mit den Ergebnissen anderer Studien weitgehend überein, was wir als Indiz für die repräsentative Zusammensetzung unseres Patientengutes interpretierten (12;35;40;70;103).

Weitere epidemiologische Daten entnahmen wir Studien aus Schweden, Norwegen oder Israel (12;65;70;81). Die Inzidenz des Granulosazelltumors liegt hier zwischen 0,5 und 0,16/100.000. Geographische als auch rassische Unterschiede spielen dabei eine Rolle. So liegt die Inzidenz in Schweden laut einer Studie von Malmström et al. bei 1,6/100.000, im Nachbarland Norwegen kam man bei einer Studie von Björkholm et al. auf eine Inzidenz von 0,58/100.000 (12;70). In einer weiteren Veröffentlichung aus Israel liegt die Inzidenz bei Patientinnen mit amerikanischer bzw. europäischer Abstammung höher als bei Patientinnen mit afrikanischer bzw. asiatischer Abstammung (81).

4.4 Erstsymptomatik

Wir unterschieden Symptome nach endokrinologischen oder intraabdominellen, mechanischen Ursachen. Bei 30 Patientinnen (46,2%) standen hormonelle Symptome im Vordergrund, bei weiteren 20 (30,8%) waren es mechanische, abdominell verursachte Beschwerden und sieben Frauen (10,8%) präsentierten sich mit einem kombinierten Beschwerdebild. Eine endokrinologische Aktivität des Tumors kann zu Blutungsabnormalitäten, wie Metro-, Menorrhagien, generellen Zyklusstörungen, postmenopausalen Blutungen und seltener Amenorrhoeen führen. Das stetige Wachstum des Tumors verursacht mit zunehmender Größe abdominelle Beschwerden, wie Bauchschmerz und Zunahme des Bauchumfanges. Tatsächlich waren die Tumoren im Durchschnitt ca. sechs Zentimeter größer bei Frauen mit endokrinen Beschwerden.

Aszites trat in vier Fällen auf. Von anderen Allgemeinsymptomen einer malignen Tumorerkrankung, wie Gewichtsabnahme und Nachtschweiß wurde nicht berichtet.

Die klinische Symptomatik unterscheidet sich somit deutlich von anderen ovariellen Malignomen. Die Differentialdiagnose zu anderen Tumoren, die primär im Abdomen lokalisiert sind, kann im Einzelfalle schwierig sein. In einer Veröffentlichung von Sehouli et al. wurde z.B. von der ungewöhnlichen Differentialdiagnose eines Adenokarzinoms, das sich primär im Appendix manifestiert hatte, berichtet (95).

4.4.1 Endokrinologische Symptomatik

Granulosazelltumoren werden in Lehrbüchern durch ihre endokrinologische Aktivität charakterisiert (37;107). Die Sekretion von Östrogenen im Tumorgewebe ist an die Testosteronsekretion anliegender Thekazellen gebunden, die aus dem ovariellen Gewebe stammen. Handelt es sich um extraovarielle Manifestationen, wie Metastasen und Rezidive, fehlen diese Thekazellen und in der Regel liegt dann keine Hormonsekretion vor (38;107). Das erklärt auch, warum sich Hormonspiegel nicht als Tumormarker zur Verlaufskontrolle eignen.

Kommt es zu einem Anstieg des Serum-Östrogenspiegels, kann dieses zu Veränderungen am Endometrium führen. In unserer Studie zählten wir 38 Frauen (57%), bei denen Blutungsstörungen, wie Meno- und Metrorrhagien bzw. postmenopausale Blutungen auftraten. Bei 10,8% aller Patientinnen waren diese gleichzeitig von abdominellen Beschwerden begleitet. In vier Fällen (6,1%) wurde von einer Amenorrhö berichtet und bei fünf Patientinnen (7,7%) wurde ein Adenokarzinom des Endometriums diagnostiziert. Die Anzahl der Patientinnen mit Blutungsabnormalitäten liegt etwas höher als in anderen Studien (siehe Tabelle 52).

Tab. 52: Blutungsstörungen

Publikation	Blutungsstörung	Sekundäre Amenorrhö	Patientenzahl
Eigene Studie	57%	6,1%	65
Malmström (70)	54%	4 %	54
Miller (74)	47%	Keine Angabe	70
Ohel (81)	35,1%	1,4%	172

Eine unserer Patientinnen präsentierte sich mit wahrscheinlich hormonell -verursachten Brustbeschwerden.

Wie die Literaturrecherche und auch die Ergebnisse unserer Studie zeigten, handelt es sich bei vaginalen Blutungsstörungen tatsächlich um ein häufiges Symptombild, das bei 44% (n=16) aller postmenopausalen Frauen im Vordergrund stand. Granulosazelltumoren können jedoch auch zu ganz anderen Symptomen, insbesondere abdominellen Beschwerden führen (siehe nächster Abschnitt).

4.4.2 Abdominelle Symptomatik

Ein stetiges Wachstum des Tumors führt bei 38,2% (n=27) aller Frauen zu unspezifischen, abdominellen Symptomen, bei 10,8% (n=7) traten auch hormonelle Beschwerden auf. Die Patientinnen klagten über

Spannungs- oder Völlegefühl, Zunahme des Bauchumfanges, Bauchschmerz oder sie tasteten eine abdominelle Resistenz.

Tab. 53: Abdominelle Beschwerden

Autor	Abdominelle Beschwerden	Patientenzahl
Eigene Studie	38,1%	65
Malmström (70)	44%	54
Miller B.E. (74)	57%	70
Ohel (81)	50,9%	172

Ein maligner Aszites trat bei vier Patientinnen (6,1%) auf.

Das Beschwerdebild wird somit bei Granulosazelltumoren in ca. 40% der Fälle von unspezifischen, abdominellen Symptomen geprägt. Hierfür lassen sich verschiedene Erklärungen postulieren:

- Die Tumoren können lange Zeit lokal begrenzt und indolent wachsen
- Nicht immer ist die Hormonaktivität des Tumors symptomatisch.
- Einige Patientinnen hatten sich bereits vor der Erkrankung einer
- Hysterektomie unterzogen, das Zielorgan einer Östrogensekretion fehlte.

Die Tumorgröße war bei Patientinnen mit abdominellen Symptomen signifikant größer (6 cm Unterschied) als in der Gruppe mit endokrinologischen Symptomen, die Prognose jedoch blieb davon unberührt. Dieses mag die These stützen, dass hormonelle Symptome trotz langer Anamnesedauer zu einer früheren Diagnose beitragen.

4.4.3 Juveniler Granulosazelltumor und Pädiatrische Fälle

Unter unseren Patientinnen befanden sich ein 11-jähriges Kind, das durch unklare Blutungen auffiel und ein dreijähriges Kind, das über Bauchbeschwerden klagte. In der Literatur wird insbesondere die Pseudopubertas praecox als mögliche Präsentation von Patientinnen mit juvenilen Granulosazelltumoren des Ovars erwähnt (11;20;28;44;45;52;106).

Beide Patientinnen unterzogen sich einer einseitigen Adnektomie und blieben nach einem Follow-up von 67 und 98 Monaten tumorfrei.

Insgesamt sieben Patientinnen (10,8%) waren unter 30 Jahre alt. Nach Aktenlage wurde die Diagnose „juveniler Granulosazelltumor“ histopathologisch nur bei zwei dieser Frauen gestellt. Das könnte damit erklärt werden, dass histopathologische Kriterien für die juvenile Form zum Zeitpunkt der Diagnosestellung nicht klar definiert waren. Young et al. beschreibt die histopathologischen Kriterien zur Differenzierung in dem Referenzwerk für gynäkologische Malignome „Blaustein, Pathology of the Female Genital Tract“ (107).

4.4.4 Hormonaktivität und Tumorgroße

Hormonaktive Tumoren geringer Größe können schon früh Symptome hervorrufen, bei einer Patientin betrug der Durchmesser nur 0,6 cm. Insgesamt war die Tumorgroße bei den Patientinnen, die über hormonelle Beschwerden klagten, signifikant kleiner (8,3 cm), als bei den Patientinnen, die sich mit abdominellen Symptomen vorstellten (14,4 cm, $p < 0,001$). Das bestätigt, dass die endokrinologische Aktivität dieser Tumoren zu einer frühen Diagnosefindung führen kann. Trotzdem ist eine durchschnittliche Größe von acht Zentimetern bei Erstdiagnose beachtlich. Vermutlich setzt eine effektive, symptomatische Hormonproduktion in einigen Fällen erst dann ein, wenn eine gewisse Tumorlast vorhanden ist. Bei einigen unserer Patientinnen ist der Tumor trotz lang anhaltender Blutungsbeschwerden erst nach zwei Jahren diagnostiziert worden.

4.5 Diagnostik

4.5.1 Zeitpunkt der Diagnosestellung

Erst durch die Operation und histopathologische Untersuchung des Gewebes kann die Diagnose gestellt und das Tumorstadium nach der FIGO-Klassifikation beschrieben werden.

Die meisten Granulosazelltumoren werden im Stadium FIGO Ia diagnostiziert. Trotzdem kann von einer frühen Diagnose keine Rede sein, die durchschnittliche Tumorgroße betrug immerhin 10,6 Zentimeter. In einer Veröffentlichung von Klemi et al. wurde die Proliferationsrate mit Durchflußzytometrie bestimmt um eine Aussage über die Wachstumsgeschwindigkeit dieser Tumoren machen zu können (62). Eine niedrige Proliferationsrate bei Tumoren mit einer Größe von zehn Zentimetern belegte, dass sie eine längere Wachstumsphase durchgemacht haben müssen (62;107). Der klinische Verlauf ähnelt somit dem anderer gynäkologischer Tumoren mit niedrigen Proliferationsraten.

Um den klinischen Verlauf und dessen Dauer weiter zu untersuchen, werteten wir die Anamnese der Patientinnen aus. In unserer Studie präsentierten sich sieben Patientinnen schon lange (9-24 Monate) vor Diagnose mit Blutungsstörungen, was zu wiederholten Curettagen führte. Weitere Untersuchungen, um einen östrogenproduzierenden Tumor des Ovars auszuschließen, wurden nach Aktenlage nicht sofort veranlasst. Eine solche Differentialdiagnose wurde möglicherweise bei jüngeren, fertilen Patientinnen nicht bedacht. Während der Operation stellte sich die Tumorgroße bei einem Teil dieser Patientinnen als verhältnismäßig klein (z.B. 0,6 cm) dar. Andere Tumoren mit derselben Vorgeschichte können bis zu 15 Zentimeter groß sein. Es ist anzunehmen, dass eine transvaginale Ultraschalluntersuchung oder einfache gynäkologische Untersuchung bei solchen Patientinnen früher zur Diagnosefindung beitragen kann. Jede suspekte Zyklusstörung oder postmenopausale Blutung sollte daher eine klinische und sonographische Untersuchung der Ovarien nach sich ziehen (siehe nächster Abschnitt).

4.5.2 Manueller und sonographischer Untersuchungsbefund

Die abdominelle und vaginale manuelle Untersuchung führte bei 60-70% der Frauen zu einem positiven Tastbefund. Bei einigen Patientinnen, die wegen Blutungsstörungen kürettiert worden waren, lag die Tumorgroße in einem tastbaren Bereich (9-15 cm). Insbesondere bei einer Untersuchung in Narkose, die vor den meisten gynäkologischen operativen Eingriffen Routine ist, wäre ein positiver Tastbefund zu erwarten gewesen. Die sonographische Untersuchung wird sich in zukünftigen Studien als wichtiges Mittel bei der Diagnosefindung herausstellen. In 19 von 22 Fällen (86%) ergaben sie pathologische Befunde.

Die Strukturen im Ultraschall wurden zumeist als „zystische“ oder „verdächtige“ Strukturen mit echoarmen Arealen beschrieben. Bei zwei Patientinnen stand allerdings eine Harnstauung im Vordergrund.

Eine aktuelle Studie aus jüngster Zeit befasst sich mit der Frage der Spezifität sonographischer Befunde. Sharony et al. verglichen die Ultraschallbefunde von sieben Patientinnen mit Granulosazelltumoren und 29 Patientinnen, die an epithelialen Ovarialkarzinomen erkrankt waren. Die Granulosazelltumoren fielen im vaginalen Ultraschall durch eine semisolid Struktur auf, das Endometrium war in sechs von sieben Fällen hochaufgebaut. Im Doppler zeigte sich ein Ri (Resistive index) von $0,448 \pm 0,018$. Trotzdem trugen diese Daten nicht zu einer Differenzierung zwischen Granulosazelltumoren und epithelialen Ovarialmalignomen bei (2;97). Die klinische Konsequenz dieser Ergebnisse ist fragwürdig, da letztendlich nur die intraoperative Schnellschnittdiagnostik zu einer sicheren Differenzierung dieser Tumoren führt. Interessant bleibt jedoch die Fragestellung, ob der vermehrte Einsatz der Ultraschalluntersuchung zu einer früheren Diagnose von Granulosazelltumoren beitragen wird.

4.6 Therapie

Therapiestandards für Granulosazelltumoren existieren nicht. Eine komplette operative Tumorentfernung wird in allen Fällen angestrebt, wobei im Einzelfall bei Kinderwunsch die Fertilität erhalten werden kann. Zytostatische und radiotherapeutische Anschlussbehandlungen werden kontrovers diskutiert. Therapieempfehlungen werden auf der Grundlage kleinerer, nicht-randomisierter Studien gegeben.

4.6.1 Operative Therapie

Kein Zweifel besteht am Nutzen einer kompletten Tumoresektion in allen Stadien. In der Rezidivsituation kann durch wiederholtes Tumor-Debulking ein mittel- bis langfristiger Therapieerfolg erzielt werden.

4.6.2 Operative Therapie im Stadium I

Mit 80% wurde die Mehrzahl der Tumoren im Stadium FIGO I diagnostiziert. In der Regel wurde die Indikation zur Hysterektomie und bilateralen Adnektomie gestellt. Eine zusätzliche Omentektomie (n=12) und Appendektomie (n=3) wurde bei Patientinnen, die erst in jüngerer Zeit behandelt wurden, durchgeführt. Ein Lymphknotenstatus wurde bei drei Patientinnen im Stadium I erhoben.

Bei zehn Patientinnen entschieden sich die Operateure im Stadium FIGO I für eine einseitige Adnektomie um die Fertilität zu erhalten. Nach einem medianen Follow-up von 82 Monaten (13-191) kam es bei einer

dieser Frauen zum Rezidiv.

Gewöhnlich wird dieser Tumor erst unter, bzw. nach der Operation histologisch abgeklärt. Bei zwei Frauen wurde zweizeitig operiert und nach Adnektomie und histologischer Untersuchung wurde in einem Abstand von wenigen Wochen eine Relaparatomie zur weiteren Radikaloperation durchgeführt. Bei anderen Patientinnen wurde mit Schnellschnittdiagnostik vorgegangen. Eine Tumorrupitur trat bei 28 Patientinnen auf und stellte ein häufiges Ereignis dar. Ein Vergleich der Überlebenszeiten zwischen Patientinnen mit und ohne Tumorrupitur brachte kein signifikantes Ergebnis hervor. Es war nicht möglich retrospektiv herauszufinden, ob eine solche Tumorrupitur iatrogen oder vor Operation spontan stattgefunden hatte. Eine Streuung von Tumorzellen muss als Zuordnung zum Stadium Ic gedeutet werden, das gilt auch für jede Art der Tumorrupitur, was nicht immer berücksichtigt wurde. Nur bei zwei Patientinnen stand uns ein zytologischer Befund peritonealer Flüssigkeit zur Verfügung. Erst in jüngerer Zeit wird, wie bei den epithelialen Ovarialmalignomen, die Zytologie der Peritonealflüssigkeit verstärkt berücksichtigt.

Auch wenn eine komplette Entfernung des Tumors zur optimalen Therapie gehört, bleibt der Nutzen einer ausgedehnten Operation im Stadium FIGO Ia mit Hysterektomie und beidseitiger Adnektomie unklar. Ohne Ausnahme entschieden sich in unserer Studie alle Operateure zu einem solchen Vorgehen, es sei denn, die Fertilität sollte erhalten werden.

Zusätzlich zu einer Hysterektomie und bilateralen Adnektomie wird eine zytologische Untersuchung nach Peritoneallavage, infragastrische Omentektomie, Appendektomie und Peritonealbiopsie empfohlen. Es sollte eine komplette intraabdominelle Exploration und Untersuchung oder Entfernung der pelvinen und paraaortalen Lymphknoten durchgeführt werden, um Informationen für das Staging des Tumors zu erhalten. Trotz fehlender Daten, wird ein solches Vorgehen in Analogie zu den epithelialen Ovarialkarzinomen auch bei Granulosazelltumoren empfohlen (24). Fervers et al. formulierten diese Therapiestandards bei epithelialen Ovarialtumoren für die European Society for Medical Oncology (39). Diese decken sich mit den Empfehlungen der Deutschen Krebsgesellschaft und der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (63).

Bei neun Frauen, drei im Stadium I und sechs im Stadium II-III wurde die Appendix entnommen, es wurde jedoch bei keiner Patientin ein Befall histologisch betätigt. Da die Fallzahl zu gering ist um einen möglichen Befall grundsätzlich auszuschließen, ist in der Konsequenz eine Appendektomie bei Granulosazelltumoren vertretbar. Bei ca. 5% aller Patientinnen kam es zum Befall des Omentums, eine Omentektomie erscheint daher auch im Stadium I sinnvoll zu sein, sie wurde aber nur bei 12 von 52 (23%) Frauen im Stadium I durchgeführt. Die geringe Anzahl der durchgeführten Omentektomien und Appendektomien unterstreicht die Unsicherheit des Klinikern beim operativen Vorgehen.

In der Praxis wird der Kinderwunsch der Patientin in der Regel berücksichtigt und das kontralaterale Ovar und der Uterus belassen. Dieses kann folgendermaßen begründet werden:

- Der Uterus und beide Ovarien waren nur bei 3 % (n=2) unserer
- Patientinnen befallen.
- Die Prognose ist besser als bei epithelialen Ovarialkarzinomen.
- Der Tumor wächst in der Regel langsam und lokal begrenzt

- Der Nutzen einer ausgedehnten Operation ist nicht belegt.
- Das Rezidivrisiko ist gering und wiegt somit nicht den Kinderwunsch der Patientin auf.
- Der Tumor kommt in nur ca. 5 % der Fälle bilateral vor
- Eine Kompletttherapie kann auch zu einem späteren Zeitpunkt erfolgen.

Es besteht außerdem die Möglichkeit einer Kryokonservierung von Eizellen um später eine ICSI (Intracytoplasmatische Spermieninjektion) durchzuführen.

In einer häufig zitierte Studie von Pankratz et al., die sich mit dem operativen Vorgehen auseinandersetzt (83), wurden die Daten von 61 Patientinnen ausgewertet, die zwischen 1944 und 1974 behandelt wurden. 31 Patientinnen wurden im Stadium I (FIGO) diagnostiziert, 30 weitere Frauen befanden sich in fortgeschrittenen Stadien.

Die Rezidivrate betrug 57% bei Patientinnen im Stadium I, die konservativ mit unilateraler Adnektomie behandelt worden waren, aber nur 26% bei Patientinnen, die sich einer abdominalen Hysterektomie und beidseitigen Adnektomie unterzogen hatten. Ein Signifikanzniveau wurde nicht angegeben. Von anderen Autoren wurde später, aufgrund methodischer Mängel die Bedeutung dieser Ergebnisse erheblich eingeschränkt. Es wurde unter anderem kritisiert, dass einige Fälle nicht korrekt den Tumorstadien zugeordnet worden waren, so befanden sich 10 von 19 Patientinnen nach unilateraler Adnektomie und vier von neun Patientinnen nach bilateraler Adnektomie eigentlich im Stadium II oder III und waren damit von vornherein einem höheren Rezidivrisiko ausgesetzt (93).

Auch Evans et al. untersuchten retrospektiv an 108 Patienten mit Granulosazelltumoren im Stadium I den Zusammenhang zwischen Rezidivrate und Ausdehnung der primären chirurgischen Therapie. 6% der Frauen, die hysterektomiert und beidseitig adnektomiert wurden, entwickelten ein Rezidiv, während bei konservativen Vorgehen mit ein- oder beidseitiger Adnektomie eine Rezidivrate von 24% beobachtet wurde (35). Auch hier wurde keine Angabe über eine Signifikanzprüfung gegeben, bei zehn Patientinnen war das Stadium außerdem unbekannt, so dass auch aus diesen Daten keine allgemeingültigen Schlussfolgerungen gezogen werden können. In einer Studie von Calaminus et al. (20) wurde bei 33 Patientinnen mit juvenilen Granulosazelltumoren eine Tumoresektion durchgeführt, die bei neun Patientinnen komplett war. Neun Patientinnen erhielten eine adjuvante Chemotherapie im fortgeschrittenen Stadium oder bei schlechten Prognosefaktoren. Alle Patientinnen blieben nach einem Follow-up von 168 Monaten rezidivfrei.

Tab. 54: Ausdehnung der Operation und Rezidivrate im Stadium I (FIGO), Eigene Ergebnisse

	Einseitige Adnektomie	Hysterektomie und bilaterale Adnektomie
Follow-up (median)	82 Monate	86 Monate
Spannbreite	13-191 Monate	0-315 Monate
Rezidiv	10%	26%

Wir fanden in unserer Studie keinen Anhalt für eine signifikante Verschlechterung der Überlebensrate

durch ein erhaltendes operatives Vorgehen bei Kinderwunsch (siehe Tab. 54). Im Gegenteil kam es bei 10 Frauen, bei denen die Fertilität erhalten wurde, nach einem medianen Follow-up von 82 Monaten nur zu einem Rezidiv. Im Gegensatz zu anderen Studien ist aber nur bei jungen Patientinnen mit Kinderwunsch eine solche erhaltende Operation durchgeführt worden, es kam somit zu einer Selektion von jüngeren Patientinnen mit möglicherweise besserer Prognose.

Prognosefaktoren können bei einer individuellen Entscheidung behilflich sein, eine hohe Mitoserate oder ein fortgeschrittenes Tumorstadium sollten als Kontraindikation für ein konservatives Vorgehen erwägt werden, da hier die Prognose ähnlich schlecht ist, wie bei epithelialen Ovarialkarzinomen. Einige Autoren empfehlen, nach Erfüllung des Kinderwunsches eine Hysterektomie und Adnektomie durchzuführen (35). Zumindest sollte bei unilateraler Adnektomie auch eine Curettage durchgeführt werden, da Granulosazelltumoren mit Endometriumkarzinomen vergesellschaftet sein können. Eine lebenslange Tumornachsorge muss in jedem Fall durchgeführt werden, da diese Tumoren auch Jahrzehnte nach Erstdiagnose rezidivieren können.

4.6.3 Operation im fortgeschrittenen Stadium und bei Rezidiv

Im fortgeschrittenen Stadium sollte eine komplette Tumoresektion angestrebt werden. Mit einer anschließenden zytostatischen Therapie können im Einzelfall durchaus langfristige Therapieerfolge erzielt werden (20;24;25;51;85;108). Ein multiviszerales Vorgehen kann im Einzelfalle notwendig sein. Die Prognose im fortgeschrittenen Stadium ist signifikant schlechter als im Stadium I. Die durchschnittliche Überlebenszeit betrug nach unseren Daten 113 Monate im Stadium I und 63 Monate im Stadium II-IV ($p=0,000$).

Auch in der Rezidivsituation zeigt sich die Eigenschaft des Tumors, lokal, indolent und mit geringer Infiltrierungstendenz zu wachsen. Das macht diese Tumoren zugänglich für erfolgreiche Debulking-Operationen. Bei zehn unserer Patientinnen wurde wegen eines Rezidivs relaparatomiert. Das mediane Rezidivintervall betrug 55 Monate (Spannbreite, 3-221). Bei vier dieser Frauen wurde auch bei einem zweiten Rezidiv laparatomiert. Hier betrug das mediane krankheitsfreie Intervall 42 Monate. Eine radikale Tumoresektion (Debulking) kann im Einzelfall durchaus über Monate und Jahre zu einer Lebensverlängerung und Symptomkontrolle beitragen. In eine Fallstudie berichteten wir bereits von einer Patientin, bei der durch insgesamt fünf Debulking-Operationen eine gute Symptomkontrolle über einen Zeitraum von 12 Jahren erreicht wurde (32).

4.6.4 Chemotherapie

Zytostatika wurden insbesondere bei der postoperativen Behandlung in fortgeschrittenen Stadien und in der Rezidivsituation eingesetzt. Da es an Therapiestandards bei der Behandlung von Granulosazelltumoren mangelt, wird die Chemotherapie in Analogie zu den epithelialen Ovarialtumoren und Keimzelltumoren durchgeführt (94). Das schließt gegenwärtig auch die Applikation von platinhaltigen Substanzen bei der First-line Chemotherapie mit ein (24;25;51;85;104).

Bei insgesamt 18 Patientinnen wurde eine adjuvante Chemotherapie durchgeführt. In drei Fällen führten

myelotoxische Reaktionen oder eine Tumorprogression zum Abbruch der Chemotherapie. Das Spektrum der eingesetzten Substanzen war groß, platinhaltige Substanzen wurden in verschiedenen Kombinationen verwendet.

Wir konnten im statistischen Vergleich der Überlebenszeiten keine Verbesserung des Überlebens nach adjuvanter Chemotherapie bestätigen. Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass eine mögliche Selektion von Patientinnen mit schlechtem operativen Ergebnis oder ungünstigen prognostischen Faktoren zu einer Verzerrung dieser Ergebnisse geführt haben könnte. Die Gesamtzahl der Patientinnen ließ keine Stratifizierung für weitere Einflussfaktoren, wie Stadium, Residualtumoren und Ausmaß des operativen Eingriffes zu.

Die Frage ob sich ein Vorteil aus der Behandlung mit neueren Substanzen, wie Taxanen ergibt, kann nur in prospektiven Studien evaluiert werden. Dieses wird jedoch dadurch erschwert, dass der Tumor selten ist, spät rezidiert und eine lange Beobachtungszeit notwendig ist, um den Nutzen einer postoperativen Chemotherapie belegen zu können.

4.6.5 Adjuvante Chemotherapie im Stadium I

Bei Tumoren im Stadium Ia-c wurde bei neun von 52 Patientinnen (17%) eine zytostatische Anschlussbehandlung durchgeführt. Alle Patientinnen, die im Stadium I eine adjuvante Chemotherapie erhielten, wurden zuvor radikal operiert, d.h. sie unterzogen sich einer Hysterektomie und bilateralen Adnektomie. Das mediane Follow-up betrug 161 Monate (Spannbreite, 33-189).

Bei zwei der neun Frauen (22%), die eine adjuvante Chemotherapie erhielten, kam es zu einem Rezidiv. Ein Vergleich der Überlebenszeiten, mit versus ohne adjuvante Chemotherapie erbrachte kein signifikantes Ergebnis ($p=0,23$). Wir konnten jedoch Faktoren, die eine Selektion der Patientinnen für eine adjuvante Chemotherapie zur Folge hatten, nicht in der statistischen Auswertung berücksichtigen.

Tatsächlich gibt es in der Literatur keinen Beleg für den Nutzen einer adjuvanten Chemotherapie im Stadium I (13;35;40;70), diese muss in weiteren prospektiven Studien evaluiert werden.

4.6.6 Chemotherapie im fortgeschrittenen Stadium und in der Rezidivsituation

Insgesamt 16 Patientinnen mit Tumoren im fortgeschrittenen Stadium und in der Rezidivsituation erhielten eine zytostatische Anschlussbehandlung, bei 12 dieser Frauen (75 %) wurden platinhaltige Polychemotherapien appliziert.

Im **Stadium II** blieben zwei Patientinnen nach Komplettremission 98 und 87 Monate rezidivfrei. Bei einer weiteren Frau im Stadium IIb, die postoperativ mit Carboplatin und Taxol behandelt wurde, kam es nach 34 Monaten zum Rezidiv.

Drei von fünf Patientinnen (60 %) im **Stadium III** waren nach Anschlusstherapie mit platinhaltigen Kombinationen aufgrund progredienten Tumorwachstums nach neun Monaten verstorben. Bei zwei der Frauen führten außerdem myelotoxische Nebenwirkungen zum Abbruch der Chemotherapie nach drei Zyklen. Zwei weitere Patientinnen erlitten ein Rezidiv nach 6 Monaten bzw. sieben Jahren und sieben Monaten.

Bei einer weiteren Patientin im **Stadium IV** kam es trotz Chemotherapie zum Fortschreiten des Tumorwachstums.

Der Therapieerfolg, auch mit platinhaltigen Kombinationen, ist in unserer Studie schwer einzuschätzen. Alle Patientinnen im Stadium III und IV waren trotz platinhaltiger Zytostatikatherapie nach spätestens acht Jahren verstorben oder am Rezidiv erkrankt. Es muss jedoch die schlechte Prognose im fortgeschrittenen Stadium und eine mögliche Selektion bei schlechtem operativem Ergebnis und ungünstigen prognostischen Faktoren berücksichtigt werden.

In jüngerer Zeit werden gemäß den Empfehlungen aus der Literatur platinhaltige Polychemotherapien eingesetzt (3;24;25;51;85).

Nachdem mit Cisplatin, sowohl bei der Behandlung von epithelialen Tumoren, als auch bei Keimzelltumoren Erfolge erzielt worden waren, erschienen in der Literatur erste Berichte über Komplettremissionen, die mit Doxorubicin, Cisplatin und Cyclophosphamid auch bei Granulosazelltumoren erreicht wurden (21;77;86). Mit Vincristin, Actinomycin D und Cyclophosphamid dagegen, konnte bei der Behandlung von fortgeschrittenen oder rezidierten Granulosazelltumoren nur eine Teilremissionsrate von ca. 20 % erzielt werden (100).

Eine Behandlung mit PVB (Cisplatin, Vincristin und Bleomycin) wird bei Keimzelltumoren häufig eingesetzt und zeigte auch bei Granulosazelltumoren die höchste Aktivität (3;24;25;51;85).

Tab. 55: Kombinationschemotherapie (Stadium II-IV und Rezidiv)

Autor	Jahr	Chemotherapie	n
Savage (89)	1998	PVB*	5
Zambetti (108)	1990	PVB*	7
Colombo (25)	1986	PVB*	11
Pecorelli (84)	1988	PVB	13
Pectasides (86)	1992	CAP***	10
Homesley (51)	1999	PEB**	57
Pecorelli (85)	1999	PVB*	38
Eigene Daten	2001	Carbo-/Cisplatin und Cyclophosphamid	11

*PVB: Cisplatin, Vinblastin und Bleomycin. **PEB: Cisplatin, Etoposid und Bleomycin.

***CAP: Cyclophosphamid, Adriamycin und Cisplatin.

In einer vielzitierten, prospektiven Studie von Colombo kam es bei sechs von 11 Patientinnen mit Rezidiven oder Tumoren in fortgeschrittenen Stadien zu einer Komplettremission und drei Teilremissionen (24;25). Das entspricht einer Remissionsrate von 74%. Durchschnittlich wurden vier Zyklen (zwei bis vier) appliziert. Schwere myelotoxische Nebenwirkungen endeten in zwei Fällen letal. Vier der sechs Komplettremissionen blieben auch nach 110-141 Monaten tumorfrei. Eine Patientin starb

nach 69 Monaten, die zweite nach 90 Monaten. Zambetti et al. behandelten sieben Patientinnen mit PVB (108). In seiner Studie kam es nur in drei Fällen zu einer Komplettremission und in einem Fall zu einer Teilremission. Durchschnittlich wurden vier Zyklen (ein bis acht) verabreicht. Zwei Komplettremissionen blieben auch nach sieben bzw. 26 Monaten ohne Anzeichen eines Rezidivs. In dem dritten Fall kam es nach 15 Monaten zum Rezidiv. Myelotoxische Nebenwirkungen der Zytostatika stellten auch hier ein klinisches Problem dar. Pecorelli et al. berichtete 1988 von der Behandlung mit PVB bei 13 Frauen mit rezidierten bzw. fortgeschrittenen Granulosazelltumoren. Eine Komplettremission trat in 54% ein, eine Teilremission in 39% der Fälle. Die Gesamtremissionsrate betrug somit 93%. Die Remissionsdauer betrug 4-27 Monate bei den Komplettremissionen und 4-19 Monate bei den Teilremissionen (84). Zehn Jahre später wurde eine prospektive, nicht-randomisierte Studie veröffentlicht (85). Insgesamt 38 Patientinnen mit Granulosa- und Granulosa-Thekazelltumoren wurden in die Studie mit einbezogen und erhielten PVB. Aufgrund der zuvor beschriebenen Nebenwirkungen wurde der Zyklus von 21 Tage auf 28 Tage verlängert. Alle Patientinnen hatten einen messbaren Tumor, welcher durch CT oder Ultraschall objektiviert wurde. In einer Gruppe von 25 Patientinnen, die bei Ersterkrankung keine Chemo- oder Radiotherapie erhalten hatte, betrug die Ansprechrate 52%, mit 7 Komplettremissionen und 6 Partialremissionen. Nach einem medianen Follow-up von 25,4 Monaten blieben sechs Frauen rezidivfrei, weitere sechs waren am Leben mit Rezidiv, 12 waren an der Tumorerkrankung verstorben und eine Patientin verstarb an einer nicht onkologischen Ursache. In der Gruppe von 13 Patientinnen, die bereits bei Ersterkrankung eine Chemo- oder Radiotherapie erhalten hatten, betrug die Ansprechrate 77%, mit fünf Komplettremissionen und fünf Partialremissionen. Nach einem medianen Follow-up von 50 Monaten waren sechs Frauen am Leben mit Rezidiv, eine Frau war tumorfrei, sechs an der Tumorerkrankung und eine Patientin an einer nicht onkologischen Problematik verstorben.

Die Applikation von Vinblastin anstelle von Etoposid mag bei erhaltener Effektivität die Toxizität verringern. Colombo empfahl daher eine Therapie mit Bleomycin, Etoposid und Cisplatin (24). Homesely et al. (51) untersuchten später in einer prospektiven nicht-randomisierten Studie an 57 Frauen die Effektivität von Bleomycin, Etoposid und Cisplatin (PEB) bei Keimstrangstromatumoren des Ovars. Alle Patientinnen befanden sich im Stadium II-IV oder waren an einem Rezidiv erkrankt und erhielten eine Chemotherapie mit PEB nach Debulking-Operation. Eine negative Sekond-Look Operation war das Mittel der Wahl um einen Therapieerfolg in einer Gruppe von 38 Patientinnen zu objektivieren, sie konnte bei 18 Patientinnen durchgeführt werden. Bei 37 % aller Frauen (14/38) wurde kein Hinweis auf Tumorwachstum gefunden. Zwei Patientinnen wiesen progredientes Wachstum vor der Operation auf, bei 18 Frauen fand sich ein messbarer Tumor ohne Komplettremission (vier mit Partialremission und 14 mit „stable disease“). Sechs Patientinnen befanden sich in einer Komplettremission, nach einem medianen Follow-up von 24,4 Monaten. Patientinnen mit Resttumor hatten das höchste Risiko für ein progredientes Tumorwachstum. Bei 61% der Patientinnen wurde eine Grad IV (WHO) Myelotoxizität beobachtet. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass PEB eine effektive Behandlungsmodalität des Granulosazelltumors darstellt. Leider brachten die Autoren auch Sertoli-Leydig-Zelltumore (n=7), einen malignen Thekazelltumor und einen nicht klassifizierten Keimstrangtumor in die Studie mit ein, so dass eine Verallgemeinerung für Granulosazelltumoren erschwert wird. Die Autoren beschrieben zwei Todesfälle, die mit Bleomycin in Zusammenhang standen und zu einer Reduktion der Dosis noch während der Studie

geführt hatten.

Nachdem die Lungentoxizität von Bleomycin in einigen Studien bereits wiederholt zu Todesfällen geführt hatte, wurde auch die Anwendung von Taxanen diskutiert. Tresukosol et al. (104) berichteten in einer Fallstudie von einem guten Therapieerfolg mit einer Paclitaxel-Monotherapie. Dieses Regime wird zurzeit in einer Phase II Studie der Gynecologic Oncology Group als First und Second-Line Chemotherapie untersucht (GOG 0817).

Weitere multizentrische, prospektive und auch randomisierte Studien sind abzuwarten um den therapeutischen Nutzen der adjuvanten Chemotherapie weiter zu evaluieren.

4.6.7 Radiotherapie

In der vorliegenden Studie wurde bei acht Patientinnen nach Ersterkrankung radiotherapiert. Bei drei der Frauen wurde die Behandlung primär wegen eines Adenokarzinoms des Endometriums durchgeführt.

Veröffentlichungen zur Radiotherapie sind weniger zahlreich als zur Chemotherapie, was den geringeren Stellenwert der Strahlentherapie bei Granulosazelltumoren verdeutlicht. Das hängt möglicherweise mit der besseren Datenlage zur platinhaltigen Chemotherapie zusammen, mit der sowohl bei epithelialen Ovarialtumoren, Keimzelltumoren als auch bei den Granulosazelltumoren des Ovars zumindest kurzfristige Therapieerfolge erzielt werden konnten.

Granulosazelltumoren sind strahlensensibel. Sowohl adjuvant als auch in der Rezidivsituation wurde von Therapieerfolgen mit Strahlentherapien berichtet (5;33;58;90;105). Es ist unklar, ob eine Verbesserung der Überlebensrate zu erwarten ist, auch über die Art und Dosis der adäquaten Strahlentherapie herrschen unterschiedliche Ansichten. Für eine gezielte Bestrahlung des kleinen Beckens spricht die Tendenz des Tumors lokal begrenzt zu wachsen.

Bei 80% der Patientinnen kann eine operative Tumorfreiheit erreicht werden. Daher scheint eine Bestrahlung der gesamten Beckenhöhle nicht obligatorisch zu sein. Eine Einschränkung des Bestrahlungsfeldes ist auch im Hinblick auf Nebenwirkungen wünschenswert.

In einer Studie von Alberti et al. (5) wurden 12 Patientinnen mit Granulosazelltumoren postoperativ bestrahlt. Die Gesamtstrahlendosis betrug 40-50 Gray. Bei zehn Patientinnen wurde das gesamte kleine Becken bestrahlt, bei zwei Frauen wurde das Bestrahlungsfeld auf die Parametrien begrenzt. Fünf Patientinnen befanden sich im Stadium Ia, drei im Stadium IIb und je zwei in den Stadien IIc und III (FIGO). Bei einer durchschnittlichen Beobachtungszeit von zehn Jahren, überlebten zehn Patientinnen ohne Hinweis auf erneutes Tumorwachstum. Eine Patientin starb an einem Herzinfarkt und nur eine Patientin entwickelte multiple Filiae nach acht Monaten.

Dubrauzky et al. (33) beobachteten eine Fünfjahres-Überlebensrate von 75 % bei den postoperativ bestrahlten Patientinnen, gegenüber 53,8% in der ausschließlich operierten Gruppe. Unter den 37 Patientinnen dieser nicht-randomisierten Studie befanden sich allerdings auch sechs Frauen mit reinen Thekazelltumoren.

In einer weiteren Studie wurde über 23 Fälle berichtet, bei denen routinemäßig eine postoperative Bestrahlung erfolgte (58). Über einen Zeitraum von vier bis sechs Wochen wurden auf das kleine Becken Tumordosen zwischen 38 und 50 Gray appliziert. In späteren Jahren wurden die paraaortalen

Lymphknotenstationen in das Bestrahlungsfeld miteinbezogen. Zwei Patientinnen erhielten zusätzlich Radiumeinlagen und eine weitere erhielt eine Radiogoldinstallation in die Peritonealhöhle. Tumorstadien wurden nicht angegeben, so dass die Fünf- und Zehnjahresüberlebensraten von 47,8 % und 21,7 % nur schwer mit anderen Ergebnissen vergleichbar sind.

Schwarz et al. (90) führten bei 18 von 37 Patientinnen mit Granulosazelltumoren eine postoperative Strahlenbehandlung durch. In den meisten Fällen wurde zuerst das gesamte Abdomen bestrahlt, danach der Beckenbereich mit erhöhter Dosis. Der Vergleich dieser Patientengruppe mit 19 nur operierten Patientinnen ergab eine deutlich bessere Überlebenszeit für die zusätzlich bestrahlten Patientinnen bis zu 12 Jahre nach Diagnosestellung, es handelte sich dabei allerdings um nicht-randomisierte Daten. Nach Ansicht dieser beiden Autoren stellt die postoperative Bestrahlung mit Ausnahme des einseitigen Befalls bei jungen Patientinnen (FIGO Ia) eine wirksame Nachbehandlung dar. Angaben über Toxizitäten und Nebenwirkungen wurden nicht gemacht.

Stenwig et al. (103) konnten bei ihren 64 Patientinnen mit Granulosazelltumoren nach einer Bestrahlung mit 40 Gray auf das kleine Becken, keinen Vorteil der Radiotherapie im Stadium I feststellen. Sie halten jedoch eine Strahlentherapie nach möglichst radikaler Tumorentfernung im Stadium II und höher für notwendig, da in dieser Gruppe die Mortalität nach Strahlentherapie geringer war. Angaben zur Signifikanz dieser Ergebnisse und zu Nebenwirkungen wurden nicht gemacht.

Bei 48 von 61 Patientinnen wurde in der Studie von Pankratz et al. (83;103) adjuvant strahlentherapeutisch behandelt. Die Strahlendosen lagen zwischen 20 und 50 Gray. Bei den Patientinnen, die eine Strahlentherapie erhielten, war die Mortalität geringer, als bei denen ohne Strahlentherapie. Die Daten, die einen Vergleich zwischen diesen Patientengruppen zuließen, waren nicht signifikant. Stadium, Residualtumoren und Ausmaß des operativen Eingriffes als Faktoren, die darüber hinaus die Prognose beeinflussen, wurden nicht berücksichtigt.

In einer klinisch-retrospektiven Studie von Evans et al. (35) erhielten 43 Patientinnen eine Strahlentherapie. Von 38 Patientinnen, die eine Beckenbestrahlung erhielten, befanden sich 20 Frauen im Stadium Ia und 18 in fortgeschrittenen Stadien. Die Rezidivrate bei den Frauen, die nur operativ behandelt wurden, betrug 25% (n=13). Bei den Patientinnen, die zusätzlich eine Strahlentherapie erhielten, lag sie dagegen bei 20% (n=9). Wiederum wurde der Einfluss anderer prognostischer Faktoren nicht berücksichtigt.

Es existieren keine randomisierten Studien, die den Vorteil einer adjuvanten Strahlentherapie klar belegen könnten. Besser etablierte Daten zur Chemotherapie mindern den Stellenwert der Radiotherapie bei Granulosazelltumoren, auch wenn randomisierte, prospektive Studien fehlen, um einen klaren Vorteil einer Behandlungsmethode belegen zu können.

Tab. 56: Postoperative Radiotherapie

Autor	Zahl der Patientinnen	Art der Studie
Alberti et al. (5)	12 bestrahlt	Retrospektiv
Kalavathi et al. (58)	23 bestrahlt	Retrospektiv
Schwarz und Smith (90)	18 von 37 bestrahlt	Retrospektiv

Ohel et al. (81)	54 versus 63 ohne Bestrahlung	Retrospektiv
Evans et al. (35)	38 von 118 bestrahlt	Retrospektiv
Pankratz et al. (83)	48 von 61 bestrahlt	Retrospektiv

4.6.3.1 Strahlentherapie im fortgeschritten Stadium und in der Rezidivsituation

Einige Autoren befürworten den Einsatz der Radiotherapie in fortgeschrittenen Stadien oder bei Rezidiven (34;105). Fallstudien berichten von einem guten Therapieerfolg auch in der Rezidivsituation (69;71;83;90). Dabei handelt es sich jedoch in der Regel um kurzfristige Remissionen über einen Zeitraum von einigen Monaten. Auch hier sollte der allgemeine Zustand, vorherige Behandlungen und die Lokalisation der Rezidive berücksichtigt werden.

Wolf et al. (105) beschrieben den Therapieerfolg durch Bestrahlung bei 14 Patientinnen mit messbaren Residualtumoren, die eine Bestrahlung des gesamten Abdomens (n=10) oder nur eine Bestrahlung des Beckens erhielten (n=4). Bei sechs dieser Patientinnen wurde eine Komplettremission erreicht. Das mediane Follow-up betrug 13 Jahre (Spannbreite 5-21 Jahre). Drei dieser Frauen erkrankten nach 4-5 Jahren am Rezidiv, zwei dieser Frauen verstarben an der Tumorerkrankung und eine ist am Leben mit Rezidiv. Bei den restlichen drei Patientinnen ergab sich nach 10-21 Jahren kein Hinweis auf eine Wiedererkrankung. Die acht Frauen, die nicht auf eine Bestrahlung ansprachen, verstarben nach einem medianen Überleben von 12,3 Monaten. Die Autoren sahen die Effektivität der Strahlentherapie durch ihre Daten betätigt und sehen die Indikation der Strahlentherapie insbesondere bei lokalisierten pelvinen Rezidiven.

Die palliative Strahlentherapie kann auch dann individuell erwägt werden, wenn z.B. der Patient für eine chirurgische oder chemotherapeutische Therapie nicht geeignet ist. Auch hier existieren keine randomisierten Studien, Granulosazelltumoren gelten als strahlensensibel, ob die abdominelle oder pelvine Bestrahlung auch im Hinblick auf Nebenwirkungen und die Lebensqualität in der Palliativsituation ein geeignetes Mittel ist, muss in weiteren Studien diskutiert werden.

4.7 Rezidive

Die durchschnittliche Dauer bis zum Auftreten eines Rezidivs betrug 69 Monate, der Median lag bei 60 Monaten (Spannbreite, 3-221). In anderen Studien betrug das durchschnittliche krankheitsfreie Intervall bis zum Auftreten eines Rezidivs fünf bis zehn Jahre (35;49;81;93;103). Granulosazelltumoren rezidivieren spät. Hines et al. berichteten in einer Fallstudie über ein Rezidiv 37 Jahre nach Erstdiagnose (49). Zahlreiche andere Berichte über Rezidive nach 20-30 Jahren sind veröffentlicht worden (siehe Tabelle 57). Das längste Zeitintervall bis zur Rezidivierung in unserer Studie betrug 18 Jahre.

Tab. 57: Rezidiv und krankheitsfreies Intervall, Kasuistiken

Autor	Krankheitsfreies Intervall (in Jahren)	Lokalisation
Stage and Grafton (102)	13	Anderes Ovar, Dünndarm, Mesenterium
Pankratz et al. (83)	14	Paraaortale Lymphknoten
Sommers et al. (101)	14	Becken
Lusch et al. (68)	18	Präsakral
Malmström et al. (70)	18	Becken
Fox und Langley (40)	19	Keine Angabe
Stenwig et al. (103)	22	Keine Angabe
Li und van der Walt et al. (67)	22	Paraaortale Lymphknoten bis zu den Nieren
Evans et al. (35)	23	Keine Angabe
Anikuwe et al. (7)	24	Keine Angabe
Asschenfeldt und Thind et al. (9)	24	Peritoneum
Piura et al. (87)	24	Leber, Omentum, Becken, Lunge
Pal und Chowdhury et al. (82)	25	Vulva
Hitchcock et al. (50)	26	Peritoneum
Sommers et al. (101)	26	Omentum
Hines et al. (49)	27	Becken
Eigene Daten	18	Becken, Sigma, Blase
Eigene Daten	12	Retroperitoneal, linke Niere

4.7.1 Rezidivrate

Die Zehnjahres-Rezidivrate betrug in unserem Patientenkollektiv 43 %. Sie liegt damit höher als in anderen retrospektiven Studien, wie der von Evans et al. mit 9% und Malmström et al. mit 18,9% (35;70). Diese könnte durch Patientenselektion an Universitätskliniken erklärt werden, insbesondere komplizierte Fälle werden zur spezialisierten Behandlung aus den Versorgungskrankenhäusern überwiesen. Außerdem betrachteten wir die Überlebensrate im Zehnjahresintervall. Die Neigung zu Spätrezidiven, die im Mittel nach mehr als 60 Monaten auftritt, wird dabei besonders berücksichtigt. Interessanterweise kamen Savage et al. in ihrer Studie (89) auf eine Rezidivrate von 40% (medianes krankheitsfreies Intervall=40 Monate) im Stadium I und 60% (medianes krankheitsfreies Intervall=31 Monate) im Stadium II. Warum diese Zahlen, wie in unserer eigenen Studie, höher lagen als in anderen Studien, wurde von den Autoren nicht näher erläutert, auch ist unklar welche statistischen Methoden verwendet wurden. Die Prognose in der Rezidivsituation ist schlecht. Tatsächlich lag die geschätzte Zehnjahresüberlebensrate in unserer Studie nach Auftreten eines Rezidivs mit 53% deutlich höher als in anderen Studien (35;40;49;89;103).

Es ist schwierig das exakte Rezidivrisiko abzuschätzen. In den meisten Studien ist der Beobachtungszeitraum zu kurz. Die Tendenz spät zu rezidivieren, macht Granulosazelltumoren zu einer Besonderheit unter den malignen ovariellen Tumoren. Konsequenterweise muss die Nachsorge lebenslang erfolgen.

4.7.2 Nachsorge

Jedes suspektes pelvine, abdominale oder retroperitoneale Wachstum muss den Verdacht eines Rezidivs nach sich ziehen, völlig unabhängig vom Zeitpunkt der Erstdiagnose. Diese Tumoren rezidivieren nach durchschnittlich fünf Jahren, vor diesem Hintergrund sollte die Nachsorge in den ersten fünf Jahren alle 3-6 Monate, danach jährlich erfolgen. 40% der Rezidive sind im kleinen Becken lokalisiert und könnten somit durch eine vaginale Ultraschalluntersuchung diagnostiziert werden. 42,1% der Rezidive sind außerhalb des Beckens in der Abdominalhöhle lokalisiert und weitere 10% befinden sich außerhalb der Peritonealhöhle. Es ist daher empfehlenswert bei Rezidivverdacht eine computer- oder kernspintomographische Untersuchung des Abdomens zu veranlassen. Diese bildgebenen Verfahren geben auch weitere Informationen im Hinblick auf die Ausdehnung des Tumors und Operationsplanung. Angesichts des langen Intervalls bis zum Auftreten eines Rezidivs könnten biochemische Marker von Nutzen sein. Als Tumormarker kommt insbesondere Inhibin A in Frage, CA 125 kann im Einzelfall erhöht sein, spielt aber als Tumormarker bei Granulosazelltumoren keine Rolle (26;53;64). Kein Marker konnte den routinemäßigen Einsatz bisher rechtfertigen.

4.8 Überlebensrate und Prognose

Die Gesamtüberlebensrate liegt bei 77% nach zehn Jahren, was für eine gute Prognose spricht. Sie bleibt im fortgeschrittenen Stadium zwischen 15 und 60 Monaten nach Ersterkrankung konstant und fällt dann weiter ab. Das macht deutlich wie wenig aussagekräftig die Fünfjahresüberlebensrate ist, in unserer Studie betrug diese 87%.

Bei Betrachtung der Überlebensraten in Abhängigkeit vom jeweiligen Stadium wird klar, wie mit einem Befall angrenzender Organe die Überlebensrate erheblich schlechter wird. Im fortgeschrittenen Stadium ist die Überlebensrate zwischen Granulosazelltumoren und den epithelialen Ovarialkarzinomen ähnlich schlecht.

Tab. 58: Fünfjahresüberlebensrate in Abhängigkeit vom Stadium (FIGO)

Stadium	Granulosazelltumor	Epitheliale Ovarialkarzinome
I	72-95 %	85 %
II	ca. 55 %	62 %
III	ca. 44 %	18 %
IV	ca. 10 %	8 %

Daten aus verschiedenen Studien (12;24;35;40;65;70;103)

In den meisten Fällen besitzen Granulosazelltumoren ein geringes malignes Potential, wachsen lange ohne zu infiltrieren und können vollkommen im Stadium I reseziert werden. Einige Granulosazelltumoren scheinen allerdings schneller zu infiltrieren und weisen dann im klinischen Verlauf Eigenschaften auf, die denen der epithelialen Ovarialtumoren gleichen. Diese schnell wachsenden, infiltrierenden Granulosazelltumoren werden im fortgeschrittenen Tumorstadium diagnostiziert, rezidivieren schnell und fallen durch eine erhöhte Mitoserate auf.

4.9 Lokalisation und Wachstumsverhalten

Auch die Lokalisation der Tumoren kann Information über das Wachstumsverhalten liefern. Bei Erstrezidiv waren die meisten Tumoren entweder im kleinen Becken, oberhalb des Beckens in der Peritonealhöhle lokalisiert, oder sie durchwuchsen das Zwerchfell. In nur einem Fall gab es Hinweise auf eine Fernmetastasierung. Typischerweise wächst dieser Tumor also auch in der Rezidivsituation lokal infiltrierend, wobei Nachbarorgane wie Sigma, Vagina und Organe im Retroperitonealraum infiltriert werden. Die Blase war in keinem Fall befallen, eine zystoskopische Untersuchung ist daher nur in Ausnahmefällen indiziert. Kommt es zur Ausbreitung in die Peritonealhöhle, können auch das Zwerchfell und die Pleura befallen werden.

Überraschenderweise sind die Tumoren im höheren Stadium nicht viel größer als im Stadium I. Vermutlich ist nicht ein längere Wachstumsphase Ursache einer Infiltration, sondern vielmehr bringen Tumoren im fortgeschrittenen Stadium eine erhöhte Neigung zur Infiltration mit.

In bisherigen Studien ist der einzige klinische Faktor, der absolut sicher mit der Prognose korreliert, das Tumorstadium bei Erstdiagnose (14;91;107). Tumorgroße, Patientenalter und Art des operativen Vorgehens, wurden als weitere mögliche Prognosefaktoren diskutiert (14;35;91;107). Im Vergleich der Überlebensraten zwischen verschiedenen Altersgruppen konnten wir keinen signifikanten Unterschied feststellen. Neben dem Tumorstadium erwies sich auch die Mitoserate als äußerst wichtiger prognostischer Faktor. Eine hohe Mitoserate geht in unserer Studie mit einer deutlich schlechteren Prognose einher ($p=0,000$). Unsere recht eindeutigen Ergebnisse kamen zustande, obwohl die Befunde von verschiedenen Untersuchern stammten und nicht standardisiert waren. Björkholm et al. (12-14) analysierten retrospektiv Daten von 54 Patientinnen. Die Fünfjahres-Überlebensrate betrug 100% in der Gruppe der Patientinnen bei denen die Mitoserate weniger als 4/10 im HPF (High-Power-Field) betrug, bei einer Mitoserate von 5-9/10 überlebten 80 % die ersten fünf Jahre mit einem medianen Überleben von neun Jahren. Bei einer Mitoserate von 10/10 im HPF überlebten die Patientinnen maximal vier Jahre. Angaben zur Signifikanz wurden nicht gemacht. Miller et al. (74) verglichen 19 Patientinnen mit rezidierten Granulosazelltumor und 51 Patientinnen ohne Rezidiv. Die Mitoserate war höher in der Gruppe mit rezidierten Tumoren, allerdings ergab die statistische Analyse kein signifikantes Ergebnis. Die flußzytometrisch bestimmte Ploidierate sowie S-Phase-Fraktion sind erst kürzlich mit widersprüchlichen Ergebnissen untersucht worden (47;50). Als mögliche Prognosefaktoren werden auch andere molekulargenetische Marker, wie p53 diskutiert (4).

4.10 Tumormarker und Inhibin

Daten zu Tumormarkern wurden in unserer Studie nicht erhoben, da bisher kein Tumormarker in der klinischen Routine zur Verfügung steht. Aufgrund des langen Krankheitsverlaufes mit Spätrezidiven und der oft schwierigen Detektion mit bildmorphologischen Untersuchungen (Sonographie, CT, MRT), könnten Tumormarker bei der Nachsorge eine wichtige Rolle spielen. Erst vor kurzem wurde die Rolle von Inhibin A in diversen Studien als Tumormarker untersucht (15;17;18;26;64). Hormonspiegel erwiesen sich als nutzlos, da Granulosazelltumoren in der Rezidivsituation, bzw. wenn sie nicht im Ovar lokalisiert sind, in der Regel keine signifikante Hormonproduktion aufweisen (26;38). Ca-125 hat sich mit einer Sensitivität von 80% insbesondere bei serösen, epithelialen Tumoren des Ovars als nützlich erwiesen (53), bei Granulosazelltumoren spielt CA-125 keine Rolle (26;53;57;64). Weiter ist die Entwicklung von Immunoassays gelungen, die eine Differenzierung von Inhibin A und Inhibin B erlauben, da sie spezifisch für die α -Untereinheit (R1-Antikörper) bzw. β A-Untereinheit (E4-Antikörper) sind. Studien, die mit diesen Immunoassays arbeiteten zeigten, dass insbesondere Inhibin A-Spiegel als Prognosefaktor bei Granulosazelltumoren eine Rolle spielen (8). Cooke et al. untersuchten postoperativ Inhibinspiegel bei fünfzehn Patientinnen mit Granulosazelltumoren. Sie fanden erhöhte Werte bei allen (100 %) sieben Patientinnen mit Rezidiv und normale Werte bei sieben tumorfreien Patientinnen. Eine Patientin, die klinisch und radiologisch tumorfrei war, aber mit Östrogenen behandelt wurde, wies erhöhte Spiegel auf (26). Inhibinspiegel waren bei betroffenen Patientinnen bereits lange vor Rezidivmanifestation erhöht und korrelierten gut mit der Tumorlast (26;55).

4.11 Schlussfolgerungen

Granulosazelltumoren verursachen abdominelle und endokrinologische Beschwerdebilder. Chronische vaginale Blutungen auch bei jungen Frauen können durch Granulosazelltumoren verursacht werden. Daher sollten die Ovarien bei diesen Patientinnen vaginal getastet und durch eine transvaginale Sonographie dargestellt werden.

Eine durchschnittliche Tumorgöße von 10,6 cm spricht für eine späte Diagnose, trotzdem wurden 80% aller Patientinnen im Stadium I (FIGO) diagnostiziert. Der Unterschied der Tumorgöße zwischen Tumoren im Stadium I und im Stadium II-IV ist gering, was dagegen spricht, dass ein Fortschreiten im Tumorstadium alleine durch prolongiertes Wachstum zustande kommt.

Im Stadium I besitzen die Tumoren ein geringeres malignes Potential, denn sie wachsen lange ohne zu infiltrieren. Im fortgeschrittenen Stadium ist die Prognose schlechter, die Therapie erfolgt daher stadiumadaptiert.

Das Tumorstadium und die Mitoserate sind die wichtigsten Prognosefaktoren ($p=0,000$). Ein postoperativer Residualtumor ist ebenfalls mit einer schlechten Prognose assoziiert ($p<0,001$). Die Tumorrupitur und das Alter scheinen keinen Einfluss auf den Krankheitsverlauf zu haben.

Die komplette Tumorentfernung ist die Methode der Wahl bei der Therapie des Granulosazelltumors. Im Stadium I sollte eine Hysterektomie, Adnektomie, Omentektomie und Peritoneallavage durchgeführt werden. Der therapeutische Nutzen einer Lymphonodektomie bleibt unklar.

Im Einzelfall ist bei Kinderwunsch ein konservatives Vorgehen mit einseitiger Adnektomie gerechtfertigt.

Neoplastische Veränderungen des Endometriums sollten durch eine diagnostische Curettage ausgeschlossen werden.

Auch im fortgeschrittenen Stadium sollte radikal operiert werden, ein multiviszerales Vorgehen muss bei extensivem Organbefall (z.B. Darm oder Blase) erwägt werden.

Eine signifikante Verbesserung der Überlebensrate durch eine zytostatische Anschlusstherapie konnten wir nicht nachweisen. Unsere Datenlage ließ allerdings die Berücksichtigung weiterer Einflussfaktoren, wie Stadium, Residualtumoren, Art der Chemotherapie und Ausmaß des operativen Eingriffes, nicht zu. Da valide Daten zur adjuvanten Chemotherapie auch in der Literatur fehlen, halten wir diese nach vollkommener Tumorentfernung nicht für obligat, sie bleibt Patientinnen mit ungünstigen Prognosefaktoren (hohe Mitoserate, fortgeschrittenes Stadium oder Residualtumor) vorbehalten, hier kommen platinhaltige Polychemotherapien zur Anwendung.

Kurzfristige Therapieerfolge bei Inoperabilität oder lokalisiertem Wachstum können durch Bestrahlung erzielt werden, ansonsten spielt die Strahlentherapie bei der Behandlung des Granulosazelltumors keine Rolle.

Bei 29% aller Patientinnen kam es zum Rezidiv. Wiederholte Debulking-Operationen können bei Rezidiv im Einzelfall zu einem mehrjährigen Überleben beitragen. Chemo- und Radiotherapie wurden in der Rezidivsituation mit unterschiedlichen Erfolgen eingesetzt, hier muss individuell entschieden werden.

Da Granulosazelltumoren auch Jahrzehnte nach Erstdiagnose rezidivieren können, muss die Nachsorge lebenslang erfolgen, in den ersten fünf Jahren alle drei bis sechs Monate, danach jährlich. Völlig unabhängig davon, wann der Tumor diagnostiziert wurde, muss jede Art von abdominellen Beschwerden den Ausschluss eines Rezidivs mit bildgebenden Untersuchungen (Computertomographie des Abdomen und Beckens) nach sich ziehen.

Die Rolle von Tumormarkern ist ungeklärt, Inhibin A ist in diversen Studien als Tumormarker diskutiert worden, der Nutzen muss aber in prospektiven Studien untersucht werden.

Weitere prospektive, vorwiegend multizentrische Studien zur Tumorbiologie und dem therapeutische Vorgehen sind dringend erforderlich

5 Zusammenfassung

Im Rahmen einer multizentrischen, retrospektiven Analyse erhoben wir Daten von 65 Patientinnen, die zwischen 1968 und 2000 erstmalig an einem Granulosazelltumor des Ovars erkrankten. Wir recherchierten in sieben Kliniken und einer Praxis, das mediane Follow-up betrug 75 Monate, mit einer Spannbreite von bis zu 315 Monaten.

Zur statistischen Auswertung der Überlebenszeiten und Rezidivraten verwendeten wir die Ereignisdatenanalyse nach Kaplan-Meier und den Log-Rank-Test zur Berechnung der Irrtumswahrscheinlichkeit.

Das durchschnittliche Alter lag bei 52 Jahren, zwei der Patientinnen befanden sich im Kindesalter. Trotz chronischer Blutungen und wiederholten Curettagen erfolgte die Diagnosestellung häufig spät. Dennoch war die Tumorgöße bei Patientinnen mit Blutungsstörungen kleiner, als bei Patientinnen, die sich primär mit abdominellen Symptomen präsentierten ($p < 0,001$). Eine Auswirkung auf die Prognose ließ sich nicht nachweisen.

Die durchschnittliche Tumorgöße bei Ersterkrankung betrug 10,6 cm, dennoch konnten 80% aller Patientinnen im Stadium I diagnostiziert werden. Der Unterschied der Tumorgöße zwischen Tumoren im Stadium I und im Stadium II-IV war gering, was dagegen spricht, das ein Fortschreiten im Tumorstadium alleine durch prolongiertes Wachstum zustande kommt. Im Stadium I besitzen die Tumoren ein geringeres malignes Potential, denn sie wachsen lange ohne zu infiltrieren.

Die Überlebensraten über einen Zeitraum von zehn Jahren liegen bei 87% im Stadium I, 75% im Stadium II, 20% im Stadium III und 0% im Stadium IV (FIGO). Die durchschnittliche Überlebenszeit betrug 113 Monate im Stadium I und 63 Monate im Stadium II-IV. Die Gesamtüberlebensrate beträgt 77% nach zehn Jahren, was für eine gute Gesamtprognose spricht.

Das Tumorstadium und der Mitoseindex stellten sich in unserer Studie als wichtigste prognostische Faktoren dar ($p = 0,000$). Tumorgöße und Alter waren in unserer Studie nicht mit einem signifikanten Effekt auf das Überleben verbunden.

Die komplette Tumoresektion ist die Therapie der Wahl, im Stadium I bedeutete das die Durchführung einer Hysterektomie und bilateralen Adnektomie. Nur bei wenigen Frauen wurde eine zusätzliche Omentektomie, Lymphonodektomie, Appendektomie oder Peritoneallavage durchgeführt. Ein postoperativer Residualtumor geht mit einer deutlich schlechteren Prognose einher ($p < 0,001$). Im Einzelfall kann daher eine Tumoresektion durch multiviszerales Vorgehen indiziert sein.

Bei zehn Frauen sollte die Fertilität erhalten werden und die Resektion wurde auf das erkrankte Ovar beschränkt. Nur bei einer dieser Patientinnen kam es nach einem medianen Follow-up von 82 Monaten Spannbreite (13-191) zu einem Rezidiv. Wir fanden keinen Hinweis auf einen Nachteil einer organerhaltenden Therapie im Stadium I (FIGO).

Neun Patientinnen erhielten eine adjuvante Chemotherapie im Stadium I (FIGO). Es ließ sich jedoch kein signifikanter Vorteil der zytostatischen Anschlussstherapie nachweisen und auch in der Literatur wird ein solches Vorgehen nicht durch valide Daten gestützt. Im Stadium II überlebten zwei von drei Frauen nach adjuvanter Chemotherapie mehr als fünf Jahre. Im Stadium III und IV waren nach spätestens acht Jahren alle Patientinnen trotz platinhaltiger Anschlussstherapie verstorben oder am Rezidiv erkrankt. Diese

Ergebnisse waren im Gegensatz zu anderen Studien wenig überzeugend. Die geringe Zahl der Patientinnen, die eine Chemotherapie erhielten, ließ allerdings eine Berücksichtigung von Einflussfaktoren, wie Stadium, Residualtumoren und Ausmaß des operativen Eingriffes nicht zu. In der Literatur wurde von langfristigen Therapieerfolgen mit platinhaltigen Polychemotherapien und neuerdings auch Paclitaxel berichtet, randomisierte, prospektive Studien existieren jedoch nicht.

Granulosazelltumoren sind strahlensensibel, die Radiotherapie spielte in unserer Studie jedoch keine Rolle, im Einzelfall, bei Inoperabilität oder lokalisiertem Wachstum, kann sie zur Symptomkontrolle beitragen.

Bei 19 Patientinnen (29%) kam es zum Rezidiv bis zu 18 Jahren nach Erstdiagnose, durchschnittlich nach fünf Jahren. Die Zehnjahres-Rezidivrate liegt in unserer Studie bei 43%. Andere Publikationen mit geringeren Rezidivraten berücksichtigen nur Fünfjahresüberlebensraten, eine unsichere Ziffer, da die meisten Rezidive im Mittel nach mehr als fünf Jahren entstehen. Wiederholte Debulking-Operationen können im Einzelfall zu einem mehrjährigen Überleben beitragen. Der Stellenwert der Chemo- und Radiotherapie in der Rezidivsituation bleibt unklar.

Aufgrund der Neigung zu Spätrezidiven muss die Nachsorge lebenslang erfolgen. Inhibin A wurde als Tumormarker nur in neuen Studien propagiert, der Stellenwert ist unklar,

Die Ergebnisse unserer Studie machen die Notwendigkeit einer prospektiven Studie deutlich. Diese muss aufgrund der Seltenheit des Tumors multizentrisch erfolgen, dazu haben wir auf Grundlage dieser Studie sowohl operative, zytostatische als auch strahlentherapeutische Therapieempfehlungen formuliert.

6 Anhang

6.1 Literaturverzeichnis

1. Aboud E. Adult granulosa cell tumours of the ovary. *Eur J Gynecol Oncol* 1997;18:520-2.
2. Abu-Yousef M. Case 5: gynecological. Granulosa cell tumor of the ovary with endometrial carcinoma. *Journal of Ultrasound in Medicine* 2000;19:357.
3. Al-Badawi I.A., Basher P.M.A., Ghatage P., Nation J.G., Schepanski A., and Stuart G.C.E. Postoperative chemotherapy in advanced ovarian granulosa cell tumors. *Int J Gynecol Cancer* 12, 119-123. 2002.
4. Ala-Fossi SL, .Maenpaa J, Aine R, Koivisto P, Koivisto AM., Punnonen R. Prognostic significance of p53 expression in ovarian granulosa cell tumors. *Gynecol Oncol* 1997;66:475-9.
5. Alberti W., Bamberg M., Schulz U. Granulosazelltumoren. *Dtsch med Wschr* 1984;109:750-2.
6. Anderson W.R., Levine A.J., MacMillan D. Granulosa-theca cell tumors: clinical and pathologic study. *Am J Obstet Gynecol* 1971;110:32-5.
7. Anikuwe C., Dawood M.Y., Kramer E. Granulosa and theca cell tumors. *Obstet Gynecol* 1978;51:214-20.
8. Arora D.S., Cooke I.E., Ganesan T.S., Ramsdale J., Manek S., Charnock F.M.L. et al. Immunohistochemical expression of inhibin/activin subunits in epithelial and granulosa cell tumours of the ovary. *J Pathol* 1997;181:413-8.
9. Asschenfeldt P., Thind P. Granulosa cell tumor. A case with primary peritoneal carcinomas and recurrence after 24 years. *Ugeskr Laeger* 1984;146:1938.
10. Barlow J.J., Piver M.S., Chuang J.T., Cortes E.P., Ohnuma T., Holland J.F. Adriamycin and bleomycin, alone and in combination, in gynecologic cancers. *Cancer* 1973;32:735-43.
11. Betta P., Bellingeri D. Androgenic juvenile granulosa cell tumor. Case report. *Eur J Gynecol Oncol* 1985;6:71-4.
12. Björkholm E. Granulosa-cell and theca-cell tumor. The clinical picture and long term out-come for the Radiumhemmet series. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1980;59:361.
13. Björkholm E. Granulosa cell tumor: A comparison of survival in patients and matched controls. *Am J Obstet Gynecol* 1980;138:329-31.
14. Björkholm E., Silferswärd C. Prognostic factors in granulosa cell tumors. *Gynecol Oncol* 1981;11:261-74.
15. Boggess J.F., Soules M.R., Goff B.A., Greer B.E., Cain J.M., Tamimi H.K. Serum inhibin an disease status in woman with ovarian granulosa cell tumor. *Gynecol Oncol* 1997;64:64-9.
16. Bühl A., Zöfel P. SPSS Version 8 Einführung in die moderne Datenanalyse unter Windows, Bonn: Addison-Wesley-Longman, 1999.
17. Burger H.G., Bailie A., Drummond A.E., Healy D.L., Jobling T., Mamers P. et al. Inhibin and ovarian cancer. *J Reproductive Immunology* 1998;39:77-87.
18. Burger H.G., Robertson D.M., Cahir N., Mamers P., Healy D.L., Jobling T. et al. Charakterization of inhibin immunoreactivity in post-menopausal women with ovarian tumours. *Clinical Endocrinology* 1996;44:413-8.
19. Busby T., Anderson G.W. Feminizing mesenchymomas of the ovary. *Am J Obstet Gynecol* 1954;68:1391-420.

20. Calaminus G, Wessalowski R., Harms D., Gobel U. Juvenile granulosa cell tumors of the ovary in children and adolescents: results from 33 patients registered in a prospective cooperative study. *Gynecol Oncol* 1997;65:447-52.
21. Camlibel F.T., Caputo T.A. Chemotherapie of granulosa cell tumors. *Am J Obstet Gynecol* 1983;145:763-5.
22. Castro C.V., Malpica A., Hearne R.H., Silva E.G. Androgenic adult granulosa cell tumor in a 13-year-old prepubertal patient: a case report and review of the literature. *Int J Gynecol Pathol* 2000;19:266-71.
23. Choi YL., Kim HS., Ahn G. Immunoexpression of inhibin alpha subunit, inhibin/activin betaA subunit and CD99 in ovarian tumors. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124:563-9.
24. Colombo N. Management of sex cord-stromal tumors. Gershenson D.M. *Ovarian Cancer*, 1 ed. 1999:417.
25. Colombo N., Sessa C., Landoni F, Sartori E., Pecorelli S., Mangioni C. Cisplatin, vinblastin, and bleomycin combination chemotherapy in metastatic granulosa cell tumor of the ovary. *Obstet Gynecol* 1986;67:265-8.
26. Cooke I.E., O'Brien M., Charnock F.M., Groome N.P., Ganesan T.S. Inhibin as a marker for ovarian cancer. *British Journal of Cancer* 1995;71:1046-50.
27. Coppes M.J., Ye.Y, Rackley R., Zhao X.-I., Liefers G.J., Casey G. et al. Analysis of WT1 in granulosa cell and other cord-stromal tumors. *Cancer Research* 1993;53:2712-4.
28. Cronje H.S., Niemand I., Bam R.H., Woodruff J.D. Review of the granulosa-theca cell tumors from the emil Novak ovarian tumor registry. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:323-7.
29. Cronje HS., Niemand I, .Bam RH, Woodruff JD. Granulosa and theca cell tumors in children: a report of 17 cases and literature review. *Obstetrical & Gynecological Survey* 1998;53:240-7.
30. Cutler S.J., Ederer F. Maximum utilization of the life table method in analyzing survival. *J.Chronic Dis.* 1958;8:699-712.
31. Dawson Saunders B., Trapp R.G. Basic and clinical biostatistics. Appleton and Lange, 1990. 199-206.
32. Drescher F.S, Sehouli J., Buchmann E., Ricke E., Weidemann H., and Lichtenegger W. Das Rezidiv eines Granulosazelltumors - ein multiviszerales Problem ! Kongressband Tagung der Norddeutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, 1999. 184-185.
33. Dubrauzky V. Zur Therapie der follikelhormonbildenen Ovarialtumoren. *Krebsarzt* 1958;13:136.
34. Engle E.B. Roentgen treatment of granulosa cell carcinoma of the ovary. *Amer J Roentgenol* 1958;80:793.
35. Evans A.T., Gaffey T.A., Malkasian G.D, Annegers J.F. Clinicopathological review of 118 granulosa and 82 theca cell tumors. *Obstet Gynecol* 1980;55:231-8.
36. Evans M.P., Webb M.J., Gaffey T.A., Katzmann J.A., Suman V.J., Hu T.C. DNA ploidy of ovarian granulosa cell tumors and outcome in 40 patients. *Cancer* 1995;75:2295-8.
37. Farias-Eisner R.P., Berek J.S. Ovarian cancer. Casciato D.A., Lowitz B.B. *Manual of Clinical Oncology*, 4 ed. Lippincott Williams & Williams, 2000:255-68.
38. Fathalla M.F. The role of ovarian stroma in the hormone production by ovarian tumors. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1967;75:279.
39. Fervers B., Kebrat P., Guastalla J.P., Dauplat J., Thomas L., Basuyau J.P. et al. Standards, options and recommendations: Clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up in epithelial ovarian cancer. *An Oncol* 2000;11:84.
40. Fox H., Langly F.A. A clinicopathological study of 92 cases of granulosa cell tumors of the ovary with

special reference to factors influencing prognosis. *Cancer* 1975;35:231-41.

41. Furger C., Fiddes R.J., Quinn D.I., Bova R.J., Daly R.J., Sutherland R.L. Granulosa cell tumors express erbB4 and are sensitive to the cytotoxic action of heregulin- β 2/PE40. *Cancer Research* 1998;58:1773-8.
42. Gee D.C., Russel P. The pathological assessment of ovarian neoplasms. IV: The sex cord stromal tumors. *Pathology* 1981;13:235-55.
43. Gershenson D.M., Copeland L.J., Kavanagh J.J., Stringer A.C., Saul P.B., Wharton J.T. Treatment of metastatic stromal tumors of the ovary with cisplatin, doxorubicin, and cyclophosphamide. *Gynecol Oncol* 1987;70:765-9.
44. Goldston W.R., Johnston W.W., Fetter B.F., Parker R.T., Wilbanks G.D. Clinicopathologic studies in feminizing tumors of the ovary. *Am J Obstet Gynecol* 1972;112:422-9.
45. Guintoli R.L., Celebre J.A., Wu C.H., Wheeler J.E., Mikuta J.J. Androgenic function of a granulosa cell tumor. *Obstet Gynecol* 1976;47:77.
46. Gusberg S.B., Kardon P. Proliferative endometrial response to theca-granulosa cell tumors. *Am J Obstet Gynecol* 1967;111:633.
47. Haba R., Miki H., Kobayashi S., Ohmori M. Combined analysis of flow cytometry and morphometry of ovarian granulosa cell tumor. *Cancer* 1993;72:3258-62.
48. Healy D.L., Burger H.G., Mamers P., Jobling T., Bangah M., Quinn M. et al. Elevated serum inhibin concentrations in postmenopausal women with ovarian tumors. *New England Journal of Medicine* 1993;329:1539-42.
49. Hines J.F., Mahmoud A.K. Recurrent granulosa cell tumor of the ovary 37 years after initial diagnosis: A case report and review of the literature. *Gynecol Oncol* 1995;60:484-8.
50. Hitchcock C.L., Norris H.J., Khalifa M.A., Wargotz E.S. Flow cytometric analysis of granulosa cell tumors. *Cancer* 1989;46:2127-32.
51. Homesley H.D., Bundy B.N., Hurteau J.A., and Roth L.M. Bleomycin, etoposide, and cisplatin combination therapy of ovarian granulosa cell tumors and other stromal malignancies: a gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol* 72, 131-137. 1999.
52. Ituarzeta N., Kenny F.M., Sieber W. Precocious pseudopuberty due to granulosa cell tumor in three girls. *Am J Dis Child* 1967;114:39.
53. Jacobs I., R.C.Bast. The CA-125 tumor-associated antigen: A review of the literature. *Human Reproduction* 1989;4:1-12.
54. Jarabak J., Talerman A. Virilization due to a metastasizing granulosa cell tumor. *Int J Gynecol Pathol* 1983;2:316-24.
55. Jobling T., Mamers P., Healy D.L., MacLachlan V., Burger H.G., Quinn M. et al. A prospective study of inhibin in granulosa cell tumors of the ovary. *Gynecol Oncol* 1994;55:285-9.
56. Johnston W.W., Goldston W.R., Montgomery M.S. Clinicopathologic studies in feminizing tumors of the ovary. III. The role of genital cytology. *Acta Cytol* 1971;15:334.
57. Kaesemann H., Caffier H., Hoffman F.J., Crombach G., Würz H., Kreienberg R. et al. Monoklonale Antikörper in Diagnostik und Verlaufskontrolle des Ovarialkarzinoms. CA 125 als Tumormarker. *Klinische Wochenschrift* 1986;64:781-5.
58. Kalavathi N. Granulosa cell tumour - hormonell aspects and radiosensitivity. *Clin Radiol* 1976;22:524.
59. Kaplan E.L., Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Statist Assoc* 1958;53:457-81.
60. Kaye S.B., Davies E. Cyclophosphamide adriamycin and cis-platin for the treatment of advanced granulosa cell tumor, using serum estradiol as a tumor marker. *Gynecol Oncol* 1984;24:261-4.

61. Kietlinska Z., Pietrzak K., Drabik M. The management of granulosa cell tumors of the ovary based on long term follow up. *Eur J Gynecol Oncol* 1993;14:118-27.
62. Klemi P.J., Joensuu H., Salmi T. Prognostic value of flow cytometric DNA content analysis in granulosa cell tumor of the ovary. *Cancer* 1990;65:1193.
63. Kuhn W. Maligne Ovarialtumoren. Deutsche Krebsgesellschaft, Informationszentrum für Standards in der Onkologie . 2001.
64. Lappöhn R.E., Burger H.G., Bouma J., Bangah M., Krans M. Inhibin as a marker for granulosa cell tumor. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1989;155:61-5.
65. Lauszus F.F., Petersen A.C., Greisen J, Jakobsen A. Granulosa cell tumor of the ovary: a population-based study of 37 women with stage I disease. *Gynecol Oncol* 2001;81:456-60.
66. Lee I-W., Levin W., Chapman W., Goldberg R.E.A., Murphy K.J., Milosevic M. Radiotherapy for the treatment of metastatic granulosa cell tumor in the mediastinum: a case report. *Gynecol Oncol* 1999;73:455-60.
67. Li M.K., van der Walt J.D. Recurrent granulosa cell tumor of the ovary 22 years after primary excision. *J R Coll Surg Edinb* 1984;29:192-4.
68. Lusch C.L., Mercurio T.M., Runyeon W.K. Delayed recurrence and chemotherapy of a granulosa cell tumor. *Obstet Gynecol* 1978;51:505-7.
69. Malkasian G.D., Webb M.K., Jorgenson E.O. Observations on chemotherapy of granulosa cell carcinomas and malignant ovarian teratomas. *Obstet Gynecol* 1974;44:885-8.
70. Malmström H., Hogberg T., Risberg B., Simonsen E. Granulosa cell tumors of the ovary: prognostic factors and outcome. *Gynecol Oncol* 1994;52:50-5.
71. Margolin K., Pak H.Y., Esensten M.L., Doroshow J.H. Hepatic metastasis in granulosa cell tumor of the ovary. *Cancer* 1985;56:691-5.
72. Martikainen H., Penttinen J, Huhtaniemi I, Kauppila A. Gonadotropin-releasing hormone agonist analog therapy effective in ovarian granulosa cell malignancy. *Gynecol Oncol* 1989;35:406.
73. Matzuk M.M., Finegold M.J., Su J.J., Hsueh A.J.W., Bradeley A. Apha inhibin is a tumor-suppressor gene with gonadal specificity in mice. *Nature* 1992;360:313-9.
74. Miller B.E., Barron B.A., Wan J.Y., Delmore J.E., Silva E.G., Gershenson D.M. Prognostic factors in adult granulosa cell tumor of the ovary. *Cancer* 1997;79:1951-5.
75. Morris J.McL., Scully R.E. Endocrine pathology of the ovary. St. Louis: C.V.Mosby Co., 1958.
76. Nakashima N., Young R.H., Scully R.E. Androgenic granulosa cell tumors of the ovary. A clinicopathological analysis of seventeen cases and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med* 1984;108:786-91.
77. Neville A.J., Kennedy W.G., Davis T.E. The chemotherapy of granulosa cell tumors of the ovary: experience of the Wisconsin Clinical Cancer Center. *Med Ped Oncol* 1984;12:397-400.
78. Norris H.J., Taylor H.B. Prognosis of granulosa-theca tumors of the ovary. *Cancer* 1968;21:255-63.
79. Norris H.J., Taylor H.B. Virilization associated with cystic granulosa cell tumors. *Obstet Gynecol* 1969;34:629.
80. Nowak E.R., Kutchmeshgi J., Mupas R.S., Woodruff J.D. Feminizing gonadal stromal tumors. *Obstet Gynecol* 1971;38:701.
81. Ohel G, Kaneti H., Schenker J.G. Granulosa cell tumors in Israel: A study of 172 cases. *Gynecol Oncol* 1983;15:278-86.
82. Pal S.K., Chowdhury N.N. Late recurrence of granulosa cell tumor. *Asia Oceania J Obstet Gynaecol* 1986;12:21-3.

83. Pankratz E., Boyes D.A., White G.W., Galliford B.W., Fairey R.N., Benedet J.L. Granulosa cell tumors. *Obstet Gynecol* 1978;52:718-23.
84. Pecorelli S., Waagenar H.C., Bonazzi G., Bokkel Huinink T., Kobierska A., Ploch E., and et al. Cisplatin (P), vinblastine (V), bleomycin (B) combination chemotherapy in recurrent or advanced granulosa(-theca) cell tumours of the ovary (GCTO): An EORTC gynecological cancer cooperative group study. *Proc. ASCO [Abstract 576]* 7, 147. 1988.
85. Pecorelli S., Wagenaar H.C., Vergote I.B., Curran D., Beex L.V., Wiltshaw E. et al. Cisplatin (P), vinblastine (V) and bleomycin (B) combination chemotherapy in recurrent or advanced granulosa(-theca) cell tumours of the ovary. An EORTC Gynecological Cancer Cooperative Group study. *Eur J Cancer* 1999;35:1331-7.
86. Pectasides D., Alevizakos N., Athanassiou A.E. Cisplatin-containing regimen in advanced or recurrent granulosa cell tumors of the ovary. *An Oncol* 1992;3:316-8.
87. Piura B., Nemet D., Yanai-Inbar I., Cohen Y., Glezerman M. Granulosa cell tumor of the ovary: A study of 18 cases. *J Surg Oncol* 1994;55:71-7.
88. Rokitansky C.V. Über Abnormalitäten des Corpus Luteum. *Wien Med Ztc* 1859;253-4.
89. Savage P., Constenla D., Fisher C, Shepard J.H., Shepard D.P.J., Barton P. et al. Granulosa cell tumors of the ovary: Demographics, survival and the management of advanced disease. *Clinical Oncology* 1998;10:242-5.
90. Schwartz P.E., Smith J.P. Treatment of ovarian stromal tumors. *Am J Obstet Gynecol* 1976;125:402-11.
91. Schweppe K-W., Beller F.K. Clinical data on granulosa cell tumors. *J Cancer Res Clin Oncol* 1982;104:161-9.
92. Scully R.E. Sex cord-mesenchyme tumours. Pathologic classification and its relation to prognosis and treatment. Gentil F. *Ovarian cancer*, vol. II. Heidelberg: Springer-Verlag, 1962
93. Segal R., De Petrillo A.D., Thomas G. Clinical review of adult granulosa cell tumors of the ovary. *Gynecol Oncol* 1995;56:338-44.
94. Sehouli J. First-line Chemotherapie des Ovarialkarzinoms. Sehouli J., Lichtenegger W. *Chemotherapien in der Gynäkologischen Onkologie Update 2001/02. Kapitel: 2* W.Akademios Verlag, 2001:59-68..
95. Sehouli J., Kopetsch O., Ricke J. Primary Mucinous Adenocarcinoma of the appendix: A rare entity in the differential diagnosis of ovarian cancer. *J Obstet Gynaecol Res* 2000;26:333-9.
96. Serov S, Scully R.E., Sobin L.H. Histological typing of ovarian tumours. World Health Organization. *International histological classification of tumours*, vol. No.9. Geneva: 1973.
97. Sharony R., Aviram R., Fishman A., Cohen I., Altaras M., Beyth Y. et al. Granulosa cell tumors of the ovary: Do they have any unique ultrasonographic and color Doppler flow features? *Int J Gynecol Cancer* 2001;11:229-33.
98. Sjostedt S., Wahlen T. Prognosis of granulosa cell tumor. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1961;40:1.
99. Slayton R., Johnson G., Brady L., Blessing J. Radiotherapy and chemotherapy in malignant tumors of the ovarian stroma. *Proc.ASCO/AACR* 1980;21:430.
100. Slayton R.E. Management of germ cell and stromal tumors of the ovary. *Semin Oncol* 1984;11:299.
101. Sommers S.C., Gates O., Goodoe I.I. A report of two cases. *Obstet Gynecol* 1955;6:395-8.
102. Stage A.H., Grafton W.D. Thecomas and granulosa-theca cell tumors of the ovary. An analysis of 51 tumors. *Obstet Gynecol* 1977;50:27.
103. Stenwig J.T., Hazekamp J.T., Beecham J.B. A clinicopathological study of 118 cases with long

term follow-up. *Gynecol Oncol* 1979;7:136-52.

104. Tresukosol D., Kudelka A.P., Edwards C.L., Charnsangavej C., Narboni N., Kavanagh J.J. Recurrent ovarian granulosa cell tumor: a case report of dramatic response to taxol. *Int J Gynecol Cancer* 1995;5:156-9.
105. Wolf J.K., Mullen J., Eifel P.J., Burke T.W., Levenback C., and Gershenson D.M. Radiation treatment of advanced or recurrent granulosa cell tumor of the ovary. *Gynecol Oncol* 73, 35-41. 1999.
106. Young R.H., Dickersin G.R., Scully R.E. Juvenile granulosa cell tumors of the ovary. A clinicopathologic analysis of 125 cases. *Am J Surg Pathol* 1984;8:575-96.
107. Young R.H., Scully R.E. Sex cord-stromal, steroid cell and other ovarian tumors with endocrine, paraendocrine, and neoplastic manifestations. Kurmann R.J. Blaustein, *Pathology of the Female Genital Tract* Chapter 19, 4 ed. Springer, 1994:783-847.
108. Zambetti M., Escobedo A., Pilotti S. et al. Cisplatin vinblastine bleomycin combination chemotherapy in advanced or recurrent granulosa cell tumors of the ovary. *Gynecol Oncol* 1990;36:317-20.

6.2 Curriculum Vitae

Frank Song Il Drescher
Geb.: 09.06.70 in Wittmund

Bildungsgang

- 1983-1990 Gymnasium Achim
- 1990 Abitur
- 1990-1991 Zivildienst im städt. Krankenhaus Achim
- 1991-1992 Freie Universität, Berlin, Studium der Rechtswissenschaften
- 1992-1999 Humboldt Universität, Medizinische Fakultät, Charité
- 1994 Physikum
- 1995 1. Staatsexamen
- 1995-1996 Humboldt Universität, Studium der Koreanistik
- 1997 USMLE Step I (Grundlagenteil), US-amerikanisches Examen für Mediziner
- 1997 Famulatur am städt. Krankenhaus Achim, Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe
- 1997 Famulatur an der Medical School der Universität in Houston, Texas, USA
- 1998 2. Staatsexamen
- 1998-1999 Praktisches Jahr: Chirurgie und Gynäkologie und Geburtshilfe an der Charité Campus Virchow-Klinikum, Innere Medizin am Krankenhaus Moabit
- 1999 3. Staatsexamen
- 2000 Praktikum an der Medical School der Staatsuniversität Brooklyn, New York, USA
Gynäkologie, Neurologie und Notfallmedizin
- 2000 USMLE Step II (klinischer Teil), US-amerikanisches Examen für Mediziner
- 2000 CSA: Klinisch-praktische Prüfung zu Erlangung der US-amerikanischen Lizenz für ausländische Ärzte, ECFMG-Lizenz, Zulassung als Arzt in den USA

Berufliche Laufbahn

- 2000 AIP in Chirurgie, Queen Elizabeth Hospital, Gateshead, Großbritannien
- 2001-2002 AIP in Onkologie und Innere Medizin, Universitätskrankenhaus Birmingham Groß-Britannien

Andere Tätigkeiten

- 1982-1988 Aktives Mitglied im deutschen Bund für Vogelschutz e.V.
1986-1990 Schwimmtrainer beim TSV Achim 1860.eV
1996-1998 Betreuung von Patienten mit Schlaf-Apnoe-Syndrom,
Schlaflabor der Charité

Weitere Interessen

- 1986-1989 Gitarrist und Bandleader in einer Rockband
1996-1997 Sprachaustausch mit koreanischen Studenten
1998 Fünfmonatiger Studienaufenthalt an der
Universität für Auslandsstudien in Seoul, Südkorea

Sprachen

- Englisch (ausgezeichnet)
Spanisch (fortgeschritten)
Koreanisch (ausreichend)
Französisch (Grundlagenkenntnisse)

6.3 Danksagung

Herrn Dr. med. Jalid Sehouli* danke ich für die professionelle Betreuung. Seine Begeisterung für die medizinische Forschung gab mir die entscheidenden Impulse bei der Durchführung dieser Dissertationsarbeit.

Herrn Prof. Dr. med. W. Lichtenegger* danke ich für die Überlassung dieses Themas

Mein Dank geht außerdem an:

Oberarzt Dr. E. Buchmann*, Prof. Dr. med. M. Dietel*, Priv. Doz. J. Ricke*, Dr. med. C. Radke* und Herrn Pachaly.

Priv. Doz. Dr. D. Elling; Oskar-Ziethen-Krankenhaus in Berlin.

Prof. Dr. med. F. Opri; Universitätsklinikum Steglitz, Benjamin-Franklin in Berlin.

Prof. Dr. med. W. Friedmann; Krankenhaus Reinkenheide in Bremerhaven.

Prof. Dr. med. G. Köhler und Frau Oberärztin Dr. med. M. Nehmszow; Universitätsklinikum Greifswald.

Herrn Dr. med. Drescher, Städtischen Krankenhaus Achim.

Herrn Dr. med. Sarbu; Städtischen Krankenhaus Achim.

Dr.med. P. Klare, niedergelassener Gynäkologe mit Schwerpunkt Onkologie in Berlin.

** Universitätsklinikum Charité, Campus Virchow-Klinikum, Berlin*

6.4 Erklärung an Eides Statt

Ich habe diese Dissertationsarbeit selbst und eigenständig ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst. Es handelt sich auch nicht in Teilen um eine Kopie anderer Arbeiten. Die benutzten Hilfsmittel sowie die Literatur wurden von mir vollständig angegeben.

Frank S. Drescher